

**LANGZEITBEOBACHTUNGEN AM HUND ZUR AUTOLOGEN,
HETEROTOPEN NIERENTRANSPLANTATION NACH
UNTERSCHIEDLICH LANGER WARMER
ISCHÄMIEBELASTUNG DER TRANSPLANTATNIERE**

ELFRIEDE GROTE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Medizinischen Fakultät der Technischen Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Angefertigt unter der Leitung von
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil W. Erhardt

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine
Pathologie und Neuropathologie der Tierärztlichen
Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Dahme

Langzeitbeobachtungen am Hund zur autologen,
heterotopen Nierentransplantation nach
unterschiedlich langer warmer Ischämiebelastung
der Transplantatniere

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Elfriede Grote
aus
Mainz

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: _____ Prof. Dr. H. Zucker

Referent: _____ Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: _____ Prof. Dr. F. Sinowatz

Tag der Promotion: _____ 25. Juli 1986

1	Einleitung	1
2	Bestimmung der Aufgaben des	2
3	Trainschiffes	3
4	Bestimmung der nachrichtlichen	4
5	Bestimmung der Aufgaben	5
6	Einleitung	6
7	Bestimmung der Aufgaben des	7
8	Trainschiffes	8
9	Bestimmung der nachrichtlichen	9
10	Bestimmung der Aufgaben	10
11	Bestimmung der Aufgaben des	11
12	Trainschiffes	12
13	Bestimmung der nachrichtlichen	13
14	Bestimmung der Aufgaben	14
15	Bestimmung der Aufgaben des	15
16	Trainschiffes	16
17	Bestimmung der nachrichtlichen	17
18	Bestimmung der Aufgaben	18
19	Bestimmung der Aufgaben des	19
20	Trainschiffes	20
21	Bestimmung der nachrichtlichen	21
22	Bestimmung der Aufgaben	22
23	Bestimmung der Aufgaben des	23
24	Trainschiffes	24
25	Bestimmung der nachrichtlichen	25
26	Bestimmung der Aufgaben	26
27	Bestimmung der Aufgaben des	27
28	Trainschiffes	28
29	Bestimmung der nachrichtlichen	29
30	Bestimmung der Aufgaben	30
31	Bestimmung der Aufgaben des	31
32	Trainschiffes	32
33	Bestimmung der nachrichtlichen	33
34	Bestimmung der Aufgaben	34
35	Bestimmung der Aufgaben des	35
36	Trainschiffes	36
37	Bestimmung der nachrichtlichen	37
38	Bestimmung der Aufgaben	38
39	Bestimmung der Aufgaben des	39
40	Trainschiffes	40
41	Bestimmung der nachrichtlichen	41
42	Bestimmung der Aufgaben	42
43	Bestimmung der Aufgaben des	43
44	Trainschiffes	44
45	Bestimmung der nachrichtlichen	45
46	Bestimmung der Aufgaben	46
47	Bestimmung der Aufgaben des	47
48	Trainschiffes	48
49	Bestimmung der nachrichtlichen	49
50	Bestimmung der Aufgaben	50
51	Bestimmung der Aufgaben des	51
52	Trainschiffes	52
53	Bestimmung der nachrichtlichen	53
54	Bestimmung der Aufgaben	54
55	Bestimmung der Aufgaben des	55
56	Trainschiffes	56
57	Bestimmung der nachrichtlichen	57
58	Bestimmung der Aufgaben	58
59	Bestimmung der Aufgaben des	59
60	Trainschiffes	60
61	Bestimmung der nachrichtlichen	61
62	Bestimmung der Aufgaben	62
63	Bestimmung der Aufgaben des	63
64	Trainschiffes	64
65	Bestimmung der nachrichtlichen	65
66	Bestimmung der Aufgaben	66
67	Bestimmung der Aufgaben des	67
68	Trainschiffes	68
69	Bestimmung der nachrichtlichen	69
70	Bestimmung der Aufgaben	70
71	Bestimmung der Aufgaben des	71
72	Trainschiffes	72
73	Bestimmung der nachrichtlichen	73
74	Bestimmung der Aufgaben	74
75	Bestimmung der Aufgaben des	75
76	Trainschiffes	76
77	Bestimmung der nachrichtlichen	77
78	Bestimmung der Aufgaben	78
79	Bestimmung der Aufgaben des	79
80	Trainschiffes	80
81	Bestimmung der nachrichtlichen	81
82	Bestimmung der Aufgaben	82
83	Bestimmung der Aufgaben des	83
84	Trainschiffes	84
85	Bestimmung der nachrichtlichen	85
86	Bestimmung der Aufgaben	86
87	Bestimmung der Aufgaben des	87
88	Trainschiffes	88
89	Bestimmung der nachrichtlichen	89
90	Bestimmung der Aufgaben	90
91	Bestimmung der Aufgaben des	91
92	Trainschiffes	92
93	Bestimmung der nachrichtlichen	93
94	Bestimmung der Aufgaben	94
95	Bestimmung der Aufgaben des	95
96	Trainschiffes	96
97	Bestimmung der nachrichtlichen	97
98	Bestimmung der Aufgaben	98
99	Bestimmung der Aufgaben des	99
100	Trainschiffes	100

Meinem Mann Klaus

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.	Einleitung 1
1.1.	Ischämiebelastung der Niere bei Transplantation 1
1.2.	Schwächen der bisher verfügbaren Nierenprotektions-Methoden 2
2.	Schrifttum 4
2.1.	Bau und Funktion der Niere 4
2.2.	Pathophysiologie und - morphologie der Niere bei warmer Ischämie 6
2.3.	Die warme Ischämiebelastbarkeit der Niere 9
2.4.	Die warme Ischämiebelastbarkeit der Niere am einseitig nephrektomierten Hund 11
3.	Eigene Untersuchungen 13
3.1.	Zielsetzung der eigenen Untersuchungen 13
3.2.	Material und Methoden 13
3.2.1.	Versuchstiere 13
3.2.2.	Versuchsanordnung 13
3.2.3.	Versuchsdurchführung 15
3.2.3.1.	Vorbereitung der Hunde auf die Operation 15
3.2.3.2.	Anästhesie 15
3.2.3.3.	Operationstechnik 15
3.2.4.	Nachbehandlung der operierten Hunde 18
3.3.	Funktionelle und morphologische Beurteilung der Hundenieren 19
3.3.1.	Gemessene Parameter 19
3.3.2.	Kamera-Funktionsszintigraphie 19
3.3.2.1.	Allgemeine Methodik 19
3.3.2.2.	Allgemeiner Auswertungsmodus 20
3.3.2.2.1.	Sequenzsintigraphie 20
3.3.2.2.2.	Normaler OIH-Transport 20
3.3.3.	Pathologische Untersuchung der Niere 21
3.3.4.	Histologie 22
3.3.4.1.	Lichtmikroskopie 22
3.3.4.2.	Transmissions-Elektronenmikroskopie 22
3.3.5.	Statistische Auswertung 22

	Seite
4.	Ergebnisse 23
4.1.	Klinischer Verlauf nach der Transplantation 23
4.1.1.	Gruppe I 23
4.1.2.	Gruppe II 23
4.1.3.	Gruppe III 23
4.2.	Der postoperative Verlauf des Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Spiegels 24
4.2.1.	Gruppe I 24
4.2.2.	Gruppe II 24
4.2.3.	Gruppe III 24
4.3.	Kamera-Funktionsszintigraphie 29
4.4.	Befunde bei den Sektionen 33
4.4.1.	Gruppe I 33
4.4.2.	Gruppe II 33
4.4.3.	Gruppe III 33
4.5.	Histopathologische Ergebnisse 34
4.5.1.	Lichtmikroskopie 34
4.5.1.1.	Gruppe I 34
4.5.1.2.	Gruppe II 34
4.5.1.3.	Gruppe III 37
4.5.1.4.	Gruppe IV und V 37
4.5.2.	Elektronenmikroskopie 43
4.5.2.1.	Gruppe I 44
4.5.2.2.	Gruppe II 46
4.5.2.3.	Gruppe III 48
4.5.2.4.	Gruppe IV und V 50
5.	Diskussion 53
5.1.	Auswahl der Untersuchungsmethoden 53
5.1.1.	Labor-chemische Parameter 53
5.1.2.	Nuklearmedizinische Befunde 55
5.1.3.	Histologische Untersuchungen 55
5.2.	Ischämiebelastbarkeit der Niere 56
6.	Zusammenfassung 60
7.	Summary 61
8.	Literaturverzeichnis 62
9.	Verzeichnis der Abkürzungen 71
	Danksagung 72
	Lebenslauf 74

1. Einleitung

1.1. Ischämiebelastung der Niere bei Transplantation

Die Therapie beim terminal niereninsuffizienten Menschen besteht heute aus Hämodialyse oder Nierentransplantation. Die beiden Verfahren sollten jedoch nicht als konkurrierende, sondern als sich ergänzende Therapieformen aufgefaßt werden, denn, für etwa zwei Drittel der Patienten stehen beide Verfahren zur Langzeitrehabilitation zur Verfügung, für etwa ein Drittel ist die Nierentransplantation absolute Indikation (14, 43).

Gerade in den letzten Jahren wird auch in der Bundesrepublik, die Nierentransplantation als operative Behandlungsalternative zur Hämodialyse für den terminal niereninsuffizienten Patienten etabliert (11).

Die Übertragung eines Organs auf einen Empfänger ist an bestimmte Voraussetzungen geknüpft. Es können nur ungeschädigte, funktionstüchtige Organe bei möglichst weitgehender geweblicher Übereinstimmung transplantiert werden (27).

Ein Großteil der Nieren, die den Transplantationszentren zur Verfügung stehen, stammt von Hirntoten mit intaktem Kreislauf. In vielen Zentren wird das Organ allerdings erst nach Eintritt des Herzstillstandes des Spenders entnommen. Zur Durchführung immunologischer Untersuchungen, die der Auswahl der bestmöglichen Spender-Empfänger-Kombination dienen, sowie zur Untersuchung, ob systemische Grunderkrankungen des potentiellen Spenders vorliegen, die eine Transplantation ausschließen, ist das Organ einer Ischämiebelastung ausgesetzt. Die hierbei auftretenden Probleme sowie die Transplantation selber erfordern Zeit. Zwangsläufig durchläuft das Transplantat daher verschiedene Phasen der Ischämiebelastung bei unterschiedlichen Temperaturen.

Eine 1. warme Ischämie läßt sich beim Hirntoten fast immer durch die in-situ-Perfusion (Initialperfusion) vermeiden bzw. auf ein Minimum reduzieren.

Beim Herztoten dagegen kann die Entnahme von Nieren zur Transplantation nur nach einer ersten warmen Ischämie bei ca. 35° bis 37°C erfolgen.

Nach der Initialperfusion beginnt eine Phase der kalten Ischämie. (20, 34, 64, 71). Die Niere wird bei ca. 2°C auf Eis gelagert (Oberflächenkühlung), oder es erfolgt eine Dauerperfusion in Hypothermie bei ca. 10°C (3, 4, 5, 26). Darauf folgt die Phase der 2. warmen Ischämie bei mäßiger Hypothermie von etwa 20° C. Diese Phase kann sich durch notwendig werdende ex-vivo-Chirurgie nach en-bloc-Entnahme der Niere von 20 Minuten bis zu 1 bis 2 Stunden verlängern (31).

Eine Analyse einer Gruppe von hundert Spendern im Eurotransplantat-Programm, in dem fast ausschließlich die Euro-Collins-Lösung zur Perfusion benutzt wird, zeigt, daß die durchschnittliche 1. warme Ischämiezeit 3 Minuten (36°-37°C) beträgt. Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit (Lagerung auf Eis) wird mit 25 1/4 Stunden angegeben. Die 2. warme Ischämiezeit beträgt ca. 18 bis 100 Minuten (geschätzt: 15° -20° C) (14).

1.2. Schwächen der bisher verfügbaren Nierenprotektionsverfahren

Bei der Oberflächenkühlung treten in der Niere regionale Temperaturunterschiede auf. Für die Überlebenschance des Organs ist der am meisten belastete Organteil ausschlaggebend (31, 73).

Um eine rasche und gleichmäßige Abkühlung der Niere zu erreichen, wird die Oberflächenkühlung in Kombination mit kalter Kurz- bzw. Initialperfusion durchgeführt (12, 13, 37, 40, 46, 52). Ein besonderer Vorteil dieser Verfahrensweise liegt in der raschen und homogenen Stoffwechselreduktion der Niere. Insbesondere die stoffwechselaktiven Abschnitte, wie proximaler Tubulus und distaler Teil der Henle'schen Schleifen, werden so erreicht. Aber auch für diese Verfahren gibt es keine verbindlichen Aussagen über die Ischämiebelastbarkeit, da die Temperaturempfindlichkeiten bei einem geweblich so heterogenen Organ, wie der Niere, unterschiedlich sind. Nach maschineller Dauerperfusion in Hypothermie (etwa 10°C) wird gegenüber der Initialperfusion mit anschließender hypothermer Lagerung mit einer qualitativ besseren Nierenfunktion bei gleicher Ischämiebelastung gerechnet (31).

Das Risiko einer nicht sichtbaren Organschädigung muß in der Klinik in Kauf genommen werden, da es bisher kein Nierenprotektionsverfahren gibt, das die Ischämiebelastbarkeit der Niere in Normo- bzw. Hypothermie steigert.

In der Literatur wird die Ischämiebelastbarkeit der menschlichen Niere in Normothermie mit ca. 30 Minuten angegeben. Da aber eine wirklich verbindliche Aussage über die Ischämiebelastbarkeit der menschlichen Niere nicht vorliegt, müssen reversible und irreversible Funktionsstörungen in Kauf genommen werden (30).

In nierenphysiologischen und -pathologischen Untersuchungen sowie in der chirurgischen Forschung hat in den letzten Jahren der Hund als Versuchstier mehr und mehr wissenschaftliche Bedeutung erlangt, da im Vergleich zum Menschen in dieser Hinsicht keine gravierenden Unterschiede bestehen (31).

Auf Parallelen im pathomorphologischen Substrat zwischen geschädigten menschlichen und den im Tierexperiment durch Ischämie geschädigten Nieren haben Oliver et al. schon 1951 hingewiesen (50).

Außerdem gestatten die Größe der Hundeniere und die anatomischen Verhältnisse, Operationen standardisiert durchzuführen (31).

So sind es sowohl theoretische, als auch praktische Gesichtspunkte, die eine intensive Beschäftigung mit der im Tierexperiment ischämisch geschädigten Hundeniere rechtfertigen.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, die Reversibilität bzw. Irreversibilität des ischämischen Schadens transplantierten Hundenieren anhand morphologischer und funktioneller Spätschäden aufzuzeigen.

Es werden ischämisch vorgeschädigte Hundenieren, die einer 30- bzw. 60-minütigen warmen Ischämie mit anschließender Manifestationszeit bis zu 5 Monaten ausgesetzt waren, unter der Fragestellung der Strukturhaltung bzw. einer möglicherweise im Rahmen der Ischämiebelastung auftretenden Strukturschädigung der Hauptstückepithelien und Nierenkörperchen untersucht.

2. Schrifttum

2.1. Bau und Funktion der Niere

Die Niere ist das wichtigste Exkretionsorgan des Körpers für Wasser und darin gelöste Substanzen. Sie reguliert den Wasser- und Elektrolythaushalt und sorgt so für die Aufrechterhaltung des normalen osmotischen Druckes im Blut und in den Geweben.

Weitere Aufgaben hat die Niere bei der Elimination von Stoffwechselendprodukten aus dem Blut, bei biochemischen Vorgängen, z.B. der Glukoneogenese, und als Produktionsort von Hormonen zu erfüllen.

Die funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Es besteht aus dem Malpighischen Körperchen mit Bowman'scher Kapsel und Glomerulum und dem Tubulusapparat mit proximalem Tubulus, Henlescher Schleife, distalem Tubulus und Sammelrohr.

Die Glomerula und die proximalen und distalen Tubuli liegen stets in der Nierenrinde, im Nierenmark laufen die Sammelrohre auf eine oder mehrere Nierenpapillen zu, umgeben von den Henleschen Schleifen einiger Nephrone. Nicht alle Nephrone der Niere haben Henlesche Schleifen, die bis ins Nierenmark reichen. Beim Menschen sind es etwa 14% aller Nephrone, die an der Markkrindengrenze liegen (juxtameduläre Nephrone).

Der proximale Tubulus kann in vier strukturell unterschiedliche Abschnitte (S1-S4) unterteilt werden, die übereinstimmend mit einem iso- bis hochprismatischen Epithel ausgekleidet sind. Das 1. Segment folgt auf ein kurzes Halssegment und bildet zusammen mit dem 2. Segment die Pars convoluta des proximalen Tubulus. Das 3. und 4. Segment stellen gemeinsam die Pars recta des proximalen Tubulus dar (21).

Die Epithelzellen des proximalen Tubulus haben lumenwärts einen hohen auffälligen Bürstensaum und auf der anderen Zellseite tiefe Einfaltungen der Basalmembran (basales Labyrinth), die in engem Kontakt mit den Mitochondrien im Zellinneren stehen.

Der Anschluß des dünnen absteigenden Teils der Henleschen Schleife an den proximalen Tubulus erfolgt Übergangslos, innerhalb von ein bis zwei Zellen des proximalen Tubulus geht das hochprismatische in das abgeflachte Epithel des dünnen Teils der Henleschen Schleife über. Der Übergang vom dünnen Teil zum aufsteigenden dicken Teil der Henleschen Schleife vollzieht sich allmählich, das Epithel nimmt dabei an Höhe zu (21).

Die abgeplatteten Zellen des Epithels der Henleschen Schleife haben keinen Bürstensaum. Zum Mittelstück gehört der dicke Teil der Henleschen Schleife, der in einen gewundenen Abschnitt übergeht (distaler Tubulus, Schaltstück).

Der distale Tubulus beginnt an der sog. Macula densa , das ist eine Gruppe spezieller Zellen, die jeweils den Glomerulumgefäßen des eigenen Nephrons eng benachbart sind, und mündet in die Sammelrohre.

Die Zellen des distalen Tubulus sind uneinheitlich und besitzen keinen Bürstensaum, es können aber einzelne Mikrovilli vorkommen. Die Sammelrohre haben kubisches bis zylindrisches Epithel (2, 21, 49, 60).

2.2. Pathophysiologie und -morphologie der Niere bei warmer Ischämie

Die frühe Manifestation des Ischämieschadens findet im Bereich der Nierenrinde und zwar vor allem in den proximalen Tubulusabschnitten statt (53).

Die Zellen im proximalen Tubulus sind besonders stoffwechselaktiv. Hypoxämie und mangelnder Energienachschub verursachen bei diesen Zellen mit hohem Stoffwechsel (funktionell und nutritiv) den Zusammenbruch des normalen Zellmetabolismus.

In der Nierenrinde laufen 90 % der renalen Blutversorgung (13, 23) und aerobe Stoffwechselvorgänge wie Fettsäureoxidation, Krebs-Zyklus-Oxidation und Gluconeogenese (23) ab, durch Anoxie können daher hier ausgedehnte Nekrosen entstehen, ohne daß andere Teile des Nephrons irreversibel geschädigt sind (76).

Die Aufrechterhaltung des intrazellulären Flüssigkeitsvolumens ist ein energieverbrauchender Prozess (42, 48,). Bei Ischämie und damit verbundener Anoxie kommt es zum ödematösen Anschwellen der Endothel- und Parenchymzellen (22, 42, 68).

Die dadurch verursachte Obstruktion der kapillaren Nierenrindengefäße kann als Hauptursache des sogenannten "no reflow phenomenon" (1, 22, 69, 72) angesehen werden. Außerdem spielen noch Veränderungen der Blutzellen und intravasale Gerinnungsvorgänge eine Rolle (72).

Diese pathologischen Gefäßveränderungen führen schnell zu einem fast völligen Sistieren der kortikalen kapillaren Durchblutung (69), die auch nach Wiederherstellung der renalen Blutzirkulation, als letzte wieder einsetzt, und so die Ischämie zumindest für die Rindenabschnitte länger fort dauert und letztlich zur Schädigung des tubulären Apparates führt.

Als die auffallendsten pathologischen Veränderungen bezeichnet Litten (44) bereits 1880 nach ein- und halbstündiger Ligatur der A. renalis von Kaninchen- nieren Nekrosen des proximalen Tubulusepithels.

Rotter (58) und Randerath und Bohle (57) bestätigen diese Befunde.

Zimmermann (78) stellt 1957 fest, daß sich nach einer temporären 20-minütigen Ischämie vereinzelt Nekrosen vorzugsweise im Bereich der proximalen und distalen Hauptstücke nachweisen lassen.

Cain und Fazekas (9) bestätigen 1963, daß die Affektion der Tubuli durch vorübergehende, experimentelle Ischämie eine kräftige Ansammlung von Flüssigkeiten in Tubuluszellen und Tubuluslumen bewirkt.

Gleichzeitige Anreicherung des Primärharns mit Eiweiß tubuloepithelialer Herkunft bedingt eine Viskositäts-erhöhung, die ihrerseits bedeutsamer Faktor bei der initialen Durchflußstörung in dem relativ zu engen Kanälchensystem ist. Der so erklärbare Anstieg des intratubulären Harndrucks kann zunächst nicht durch konsekutive, autoregulative Steigerung des intrarenalen Blutdruckes kompensiert werden, da die hierfür verantwortlichen Regulatoren temporär hypoxisch geschädigt sind (präglomeruläre Barriere als weitere Teilursache für die Oligo-Anurie).

Thoenes (73) stellt 1964 fest, daß der Zellhydrops die vorherrschende Reaktionsform des Nierenepithels auf die Ischämie ist. Außerdem weist er nach, daß proximaler und distaler Tubulus die stärkste Schädigung zeigen. Als Genese der postischämischen Oligo-Anurie sieht er eine Störung der vasogenen Filtration als entscheidenden Faktor an.

Nach Rotter et al. (59) kommt es bei temporärer Ischämie zu einer Schädigung an den Mitochondrien der Hauptstückepithelien. Die Aerobiose wird durch Sauerstoffmangel gehemmt, und das führt morphologisch zur Schwellung der Mitochondrien, mit Zerfall der Cristae. Diese energetische Insuffizienz der Hauptstückepithelien zieht ein osmotisch bedingtes diffuses Zellödem und nach Erholung der Mitochondrien eine vesikuläre Zellschwellung nach sich.

Vogt und Faber (76) finden schon nach 10-minütiger Ischämie von Rattennieren vakuoläre Degenerationen der Tubulusepithelien und können schon nach 25 Minuten Zellnekrosen nachweisen.

Bei Glaumann et al. (24, 25) führen 60 Minuten Ischämie an der Rattenniere zu reversiblen Schädigungen des proximalen Tubulus, während 2 Stunden irreversible Schäden hervorrufen, wie z. B. Mitochondrien mit vakuolären Veränderungen im Inneren und Tubulusepithelien in Cytolyse, deren Zellinhalt zum größten Teil in das Tubuluslumen austritt.

Venkatachalam et al. (75) beschreiben ischämische Schädigungen am proximalen Tubulus und zeigen dabei die unterschiedliche Empfindlichkeit und Regenerations- bzw. Reparationsfähigkeit der einzelnen Segmente des proximalen Tubulus auf.

2.3. Die warme Ischämiebelastbarkeit der Niere

Zahlreiche Untersuchungen haben die Frage nach der Ischämietoleranzgrenze zum Inhalt.

Eisendraht und Strauss (17) stellen fest, daß nach einer 15-minütigen normothermen Ischämie deutliche Veränderungen an der Niere auftreten.

Allerdings findet van Slyke (70) Ischämietoleranzen von 2 bis 3 Stunden beim unilateral nephrektomierten Hund.

Selkurt (66) dagegen beobachtet bei dieser Ischämiedauer bereits irreversible Schädigungen.

Andere Autoren sind der Meinung, daß 30 Minuten normotherme Ischämie beim Menschen (67), aber auch beim Tier (76), zu einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen.

In anderen Experimenten werden klinische Situationen, wie z.B. das Abklemmen der Nierenarterie, des Nierenstils oder der Aorta simuliert (8, 29, 47, 54). Aus anatomischen Gründen handelt es sich hierbei nicht um eine reine warme Ischämiebelastung, da die Kollateralversorgung über Seitenäste der Nierenrinden- oder Uretergefäße in den Untersuchungen vielfach nicht berücksichtigt werden.

Wird experimentell lediglich die Nierenarterie abgeklemmt, so besteht nach Hamilton et al. (29) und Eadie et al. (15) eine Ischämiebelastbarkeit in situ von 1 bis 2 Stunden.

Das Abklemmen des Nierenstils ist nach Bogardus und Schlosser (8) und Mitchel (47) ohne irreversible Schädigungen bis zu 60 Minuten möglich.

Andere Autoren (7, 33, 36, 45) beschreiben unter oben genannten Bedingungen eine Ischämietoleranz der Niere in situ von weniger als 60 Minuten bei ca. 37°C, bis über 1 Stunde in leichter Hypothermie (30°-33°C).

Hölscher (31) definiert 1982 die reine normotherme Ischämiebelastbarkeit der Hundeniere am einseitig, nephrektomierten Hund: Nach seiner Definition ergibt sich die Ischämiebelastung der Niere in situ aus Ischämiezeit und Nierentemperatur. Unter diesen Voraussetzungen toleriert die Niere eine Ischämie bei 36°C über 15-20 Minuten, dabei muß mit einer möglicherweise leicht eingeschränkten Nierenfunktion über 1 bis 2 Wochen p.op. gerechnet werden. Nach 60-minütiger Ischämie beobachtet er allerdings eine Teil- bzw. Totalnekrose.

Jablonski et al. (35) nehmen die Toleranzgrenze der normothermen Ischämie bei etwa 30 Minuten an. Die bis dahin entstandenen Schädigungen, insbesondere die der Tubuluszellen, gelten als reversibel.

Alle diese Ergebnisse sind schlecht zu vergleichen, da ihnen unterschiedliche Versuchsanordnungen zugrunde liegen. Viele Versuche werden in situ, zum Teil ohne kontralaterale Nephrektomie ausgeführt. Auch werden die Spender mit verschiedenen Pharmaka vorbehandelt, ehe ihre Nieren einer warmen Ischämie ausgesetzt werden.

Eine Studie der Eurotransplant data (10) von 1977 - 1980 und die darauf folgende Analyse dieser Studie im Jahre 1984 (77) zeigen, daß Langzeitergebnisse von Patienten mit Nierentransplantaten, die einer längeren Periode warmer Ischämie ausgesetzt waren, bis jetzt noch nicht eindeutig erbracht wurden und immer noch Diskussionsgegenstand sind.

2.4. Die warme Ischämibelastbarkeit der Niere am einseitig nephrektomierten Hund

Untersuchungen zur Ischämibelastung der Niere können nicht oder nur mit Schwierigkeiten an Hunden mit zwei Nieren durchgeführt werden, da die gesunde Niere den experimentell gesetzten Schaden der anderen Niere kompensieren kann. So werden in der Regel die Untersuchungen an unilateral nephrektomierten Tieren durchgeführt (31).

Nach Schindler et al. (61, 62, 63) löst die unilaterale Nephrektomie unmittelbar Kompensationsmechanismen der kontralateralen Niere aus. Gewicht und Volumen des verbleibenden Organs nehmen zu. Die Zunahme der Epithelflächen der proximalen und distalen Tubuli sowie die Volumenzunahme der Rindenglomerula gehen mit funktionellen Kompensationsvorgängen einher.

Bereits 2 Stunden nach kontralateraler Nephrektomie nimmt die tubuläre Sekretion der Restniere um durchschnittlich 52,4 % zu und erreicht nach sieben bis 14 Tagen ein Maximum, das den präoperativen Wert beider Nieren überschreitet und fällt dann allmählich wieder ab, um nach 4 bis 8 Wochen einen Endwert anzustreben, der etwa bei 70 % der präoperativen Gesamtclearance liegt. 8 Wochen nach einseitiger Nephrektomie läßt sich keine Funktionsänderung der Restniere mehr nachweisen.

Die morphologischen Kompensationsvorgänge in der Restniere laufen bereits in den ersten Wochen ab. Spätestens nach 3 Monaten ist das Kompensationsgeschehen abgeschlossen. Gewicht und Volumen des verbleibenden Organs nehmen um 66 % zu. Die Epithelfläche des proximalen Tubulus im histologischen Querschnitt wächst um 55 % (61).

Hinmanns (30) Theorie von 1923 über die sogenannte "renal counterbalance" wird 1977 von Klein et al. (38) untermauert, allerdings in etwas abgeänderter Form. Auch bei völliger Funktionslosigkeit einer Niere, stellt sich ein renales Gleichgewicht ein. Außerdem beobachten sie, daß eine ischämisch geschädigte Niere in Anwesenheit einer intakten Gegenseite hypotrophiert, nach kontralateraler Nephrektomie der intakten Niere hypertrophiert. Das geschädigte Organ ist zur Kompensation fähig und zwar maximal, wenn der entfernte Partner voll funktionsfähig war.

Finn et al. (18,19) bestätigen diese Angaben 1979 und 1980. Sie stellen fest, daß das Ausmaß der Erholung einer ischämisch geschädigten Niere nicht unbedingt von der Schwere der Schädigung alleine abhängig ist, sondern auch davon, ob die kontralaterale gesunde Niere nephrektomiert wird.

Hölscher (31) kommt zu dem Ergebniss, daß eine einseitige Nephrektomie zur Hypertrophie und Hyperplasie des kontralateralen Organs mit entsprechender Funktionsanpassung führt.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

Funktionelle und morphologische Spätschäden sollen an autolog, heterotop transplantierten Hundenieren, die einer unterschiedlich langen warmen Ischämie ausgesetzt waren, nachgewiesen werden. Dazu werden Langzeitbeobachtungen bis zu 5 Monaten vorgenommen.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Versuchstiere

Operiert werden klinisch gesunde Hunde unterschiedlicher Rasse und beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 23 und 37 kg - durchschnittlich 29,5 kg. Vor und nach den Versuchen werden die Tiere in Einzelställen von ca. 6 m² Grundfläche gehalten.

Die Fütterung besteht aus Fertig- bzw. Frischfutter einmal täglich. Wasser erhalten die Hunde ad libitum.

Die Tiere müssen für ca. 18 Stunden vor Operationsbeginn eine Nahrungskarenz einhalten.

Postoperative Blutabnahmen werden morgens vor der Fütterung durchgeführt.

3.2.2. Versuchsanordnung

Bei 21 nephrektomierten Hunden wird die linke Niere nach Entnahme entweder sofort (Gruppe I) mit kalter Ringerlactatlösung (4° C) durchspült oder zuvor einer warmen Ischämie von einer halben (Gruppe II) oder einer Stunde (Gruppe III) ausgesetzt und danach heterotop an die Iliacalgefäße transplantiert.

Das funktionelle Verhalten wird über einen Zeitraum von 14 Tagen durch täglich ermittelte Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte überprüft, danach wird die Überprüfung auf zweimal bzw. einmal wöchentlich reduziert.

Nach einer Versuchsdauer von 4 bzw. 5 Monaten erfolgt bei den Tieren eine Organkontrolle durch eine Kamera-Funktions-Szintigraphie mit radioaktivem Jod-123-Hippuran. Danach werden die Hunde euthanasiert, sezziert und Proben der Nieren für licht- und elektronenmikroskopische Auswertungen entnommen.

Gruppe I (Kontrollgruppe): 6 Hunde

Die rechte Niere wird nephrektomiert. Die linke Niere heterotop autolog transplantiert.

Gruppe II: 9 Hunde

Die rechte Niere wird nephrektomiert. Die linke Niere nach 30-minütiger warmer Ischämie heterotop autolog transplantiert.

Gruppe III: 6 Hunde

Die rechte Niere wird nephrektomiert. Die linke Niere nach 60-minütiger warmer Ischämie heterotop autolog transplantiert.

Für spätere Vergleiche werden die nephrektomierten rechten Nieren der Gruppen II und III am Operationstag ebenfalls einer 1/2-stündigen (Gruppe IV) bzw. einer 1-stündigen (Gruppe V) warmen Ischämie unterzogen. Nach initialer Spülung mit kalter (4°C Ringerlactatlösung) werden Nierenproben für licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen entnommen.

3.2.3. Versuchsdurchführung

3.2.3.1. Vorbereitung der Hunde auf die Operation

Alle Hunde werden mindestens 18 Stunden vor Operationsbeginn nüchtern gehalten. Eine halbe Stunde vor Einleitung der Narkose wird den Versuchshunden Atropinsulfat (1 mg i.m.) als Vagolytikum verabreicht.

Eine besondere Rolle kommt der Narkosepraemedikation bei tierexperimentellen Untersuchungen an der Niere zu. Eine praeoperative Stresssituation mit Hypertension, Hyperthermie und Erhöhung des Nierenwiderstandes ist unbedingt zu vermeiden (31). Daher werden alle operationsvorbereitenden Maßnahmen (z.B. Rasur des Operationsfeldes) nach Narkoseeinleitung durchgeführt.

3.2.3.2. Anästhesie

Die Narkoseeinleitung wird mit Thiamylal* i.v. in einer Dosierung von 17,4mg/kg KGW vorgenommen. Die Relaxierung erfolgt mit 1 mg/kg KGW Succinylbischolin**.

Für den operativen Eingriff wird die Anästhesie in Neurolept-Analgesie fortgesetzt, wobei Fentanyl*** und Droperidol**** in Form einer Dauerinfusion verabreicht werden - 30 ml Fentanyl + 30 ml Droperidol ad 500 ml Ringerlactat (ca. 200 ml pro Stunde) - . Die Beatmung erfolgt mit Lachgas-Sauerstoff im Verhältnis 2:1. Bei Bedarf wird das Lachgas-Sauerstoffgemisch mit 0,5 - 0,9 % Halothan kombiniert.

Zur Überwachung der Herzkreislauffunktion wird während der gesamten Operationszeit ein EKG abgeleitet.

Als Anhaltspunkt für die Tiefe der Anästhesie dienen Atmung, Spannung der Bauchmuskulatur und Lid-Reflexe.

Bei Bedarf wird Na-Bicarbonat infundiert (nach der Faustregel: $-BE \times kg \text{ KG} \times 0,3$). Die Bestimmung des Basenüberschuß (BE) erfolgt über Blutgasanalysen. Die Hunde erhalten während der gesamten Operation Ringerlactat im Dauertropf (ca. 500 ml pro 3 Stunden).

* Surital [®]

** Lysthenon [®]

*** Fentanyl [®]

**** Dehydrobenzperidol [®]

Bei Operationsende wird der Fentanyl-Droperidol-Dauertropf abgestellt und nach 3-minütiger reiner Sauerstoffzufuhr, zur Verhinderung einer Lachgas-hypoxie, wird der Hund bis zum Wiedereintritt der Spontanatmung mit Raumluft weiterbeatmet. Im Bedarfsfall wird ein Opiatantagonist (Narcanti ^R) nach Wirkung injiziert (ca. 0,2 mg).

3.2.3.3. Operationstechnik

Das Abdomen wird durch mediane Laparotomie eröffnet. Nach Freipräparieren von A. und V. renalis und Ureter werden diese mit Hand-Seide ligiert und durchtrennt.

Die Nephrektomie der rechten Niere wird während der Ischämiephase der kontralateralen Niere durchgeführt. Während der 30- bzw. 60-minütigen Ischämie bleibt die linke Niere gut abgedeckt in der Bauchhöhle bei Körpertemperatur liegen. Nach Spülung mit kalter Ringerlactat-Lösung (ca. 4°C) - dazu werden 300-600 ml der kalten Lösung mit einem Druck von 120 cm H₂O durch die explantierte Niere perfundiert - wird die Niere intraperitoneal in die Fossa iliaca implantiert.

Zuerst erfolgt die End- zu Seit-Anastomose zwischen V. renalis und V. iliaca. Der Aortenpatch an der linken Niere wird auf passende Form und Größe präpariert und die A. renalis mit End- zu End-Anastomose an die A. iliaca ext. angenäht (siehe Abb. 1). Während der Reimplantation der Niere der sog. Phase der 2. warmen Ischämie, wird die Niere durch ständiges Abspülen mit Eiswasser oberflächengekühlt.

Die Neueinpflanzung des Harnleiters in die Blase wird nach der Methode von Politano und Leadbetter durchgeführt (56).

Zur Stimulation der Diurese werden nach abgeschlossener Neueinpflanzung des Ureters 10 mg Furosemid und ca. 50 mg Mannit pro Hund i.v. verabreicht.

Der Verschluß der Bauchdecke erfolgt dreireihig, durch eine fortlaufende Naht wird Peritoneum mit vorderer und hinterer Faszie erfaßt, mit einer zweiten, fortlaufenden Naht Subkutangewebe und mittlere Rektusfaszie, die Haut wird durch Einzelknopfnähte verschlossen.

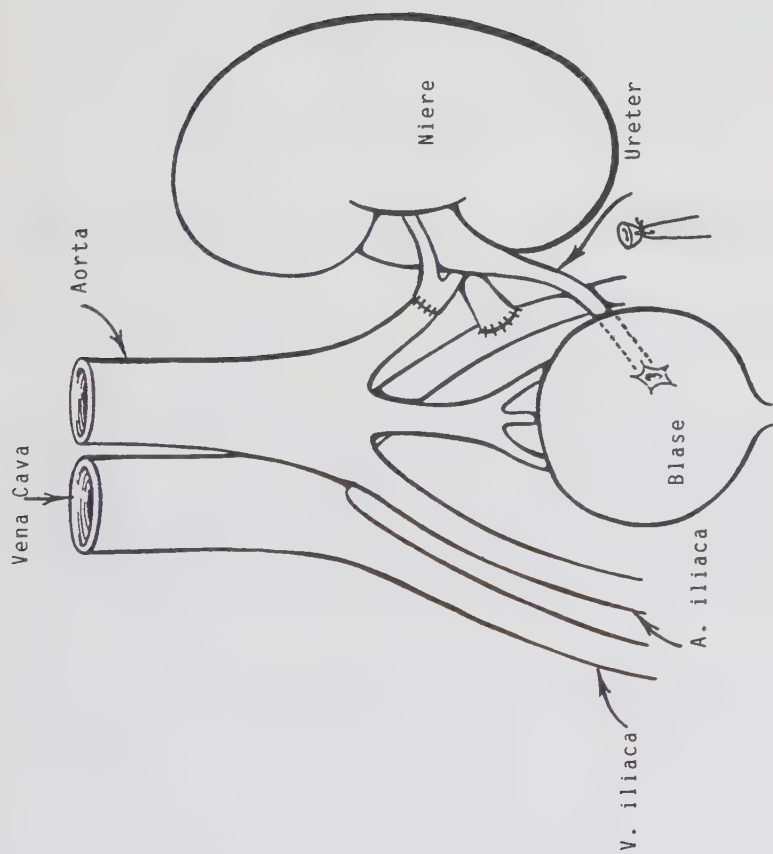


Abb. 1: Operationssitus (schematisch) zur autologen, heterotopen Nierentransplantation

3.2.4. Nachbehandlung der operierten Hunde

Postoperativ werden die Hunde 1 bis 2 Tage mit Ringerlactat-Lösung (500-1000 ml/Tag) infundiert und erhalten zur Schmerzbekämpfung Metamizol-Natrium* i.v. (1 bis 5 ml/Hund). Wasser wird ihnen sofort nach der Operation ad libitum angeboten. Futter erhalten sie ab dem 1. postoperativen Tag. Ein Antibiotikum* (2ml/10kg KGW i.m.) wird 3 Tage lang verabreicht. Das Befinden der Hunde wird anhand einer täglichen Allgemeinuntersuchung beurteilt.

Postoperative Blutabnahmen (siehe 3.3.1.) werden regelmäßig morgens vor der Fütterung durchgeführt.

* Tardomyocel [®]

** Novalgin [®]

3.3. Funktionelle und morphologische Beurteilung der Hunde-Nieren

3.3.1. Gemessene Parameter

Serum-Kreatinin (Normalwert - 1,8 mg/dl) (39, 55)

Serum-Harnstoff (Normalwert 20 - 50 mg/dl) (39, 55)

Die Bestimmung der Blutparameter erfolgt im Labor unter Standardmethoden.*

3.3.2. Kamera-Funktionsszintigraphie

3.3.2.1. Allgemeine Methodik

Die Kamera-Funktionsszintigraphie ist eine Kombination der Radio-Isotopen-Nephrographie und der Kamera-Sequenz-Szintigraphie.

Durch Funktionsszintigraphie können Sequenzszintigramme und gleichzeitig über "regions of interest" Isotopen-Nephrogramm-Kurven angefertigt werden (51).

Nach i.v.-Injektion des Radiopharmazeutikums ($0,2 \mu \text{Ci } ^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA/kg KG}$) werden mit Hilfe der Szintillationskamera über eine Polaroidfilmkamera in rasch aufeinanderfolgenden Sequenzen Fotos zwischen 1 und 30 Minuten p.inj. angefertigt. Mit Hilfe eines nachgeschalteten, elektronischen Auswertsystems können von der Gesamtniere wie auch von einzelnen Nierenbereichen Funktionskurven abgeleitet werden. Im pathologischen Sequenzszintigramm der Nieren sind die Störungen der Hippurankinetik als prä-, intra- und postrenal klassifizierbar (51).

Die Funktionsszintigraphie bietet die Möglichkeit, Nierendurchblutung, spezifische Sekretion und die Exkretion eines nierenpflichtigen Radiopharmakons zu verfolgen.

* An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU-München (Direktor: Prof. Dr. A. Oberdorfer) für die Durchführung der Kreatinin- und Harnstoffbestimmung bedanken.

3.3.2.2. Allgemeiner Auswertungsmodus

3.3.2.2.1. Sequenzszintigraphie

Die sequentiell-bildliche Darstellung der Radioaktivitätsverteilung im Gesichtsfeld der Gammakamera ermöglicht eine deskriptive, rein qualitative Beurteilung des intra- und postrenalen OIH-Transports sowie der Refluxverhältnisse (41).

3.3.2.2.2. Normaler OIH-Transport

Bei gesunden Nieren läßt sich der phasenhafte Ablauf der transrenalen Radiohippuranpassage in der Anflutung (bis ca. 1 min. p.inj.), in der Parenchymphase und in der peripelvinen Ausscheidungsphase verfolgen. 25 bis 30 Minuten p.inj. ist in der Niere normalerweise keine Aktivität mehr erkennbar. Im typischen Fall werden vier Phasen unterschieden und hinsichtlich ihres zeitgerechten oder verzögerten Ablaufs beurteilt. Die Anflutungsphase entspricht der (passiven) Perfusion des Nierenparenchyms im Zeitintervall von etwa 0 bis 20 sec. p.inj. Das erste Szintigrammphoto der routinemäßigen Sequenzszintigraphie (0 bis 1 min p.inj.) umfasst darüber hinaus jedoch den Beginn der (aktiven) tubulären Sekretion (Parenchymphase).

Die Parenchymphase (ca. 1 bis 3 min. p.inj.) ist durch die homogene Aktivitätsverteilung der Testsubstanz im gesamten Nierenparenchym gekennzeichnet. Die Nieren lassen sich in dieser Phase hinsichtlich Lage, Größe, Form und fraglicher Parenchymdefekte gut beurteilen.

Die peripelvine Phase (ca. 2 bis 4 min. p.inj.) läßt im Regelfall als Ausdruck einer zunehmenden OIH-Konzentration im distalen Anteil der Nephren eine Aktivitätsverschiebung aus dem kortikalen in den peripelvinen Bereich sichtbar werden.

Die pelvine Phase oder Exkretionsphase (ca. 3 bis 30 min. p.inj.) zeigt den OIH-Übertritt in das Nierenbeckenkelchsystem und den Abfluß der Testsubstanz in die Harnblase. Die Ureteren stellen sich dabei (unter Verwendung von J^{-123} OIH) in der Regel passager mit dar. Normalerweise sind beide Nierenhohlssysteme und Ureteren bereits 20 bis 30 min. p.inj. aktivitätsfrei. Das Nierenparenchym enthält zum gleichen Zeitpunkt allenfalls noch diskrete Restaktivität. Der Radioaktivitätsuntergrund ist zwischenzeitlich deutlich abgefallen (40).

3.3.3. Pathologische Untersuchung der Niere

Bei der Sektion der Hunde am Ende jedes Experiments werden die Transplantatnieren entnommen. Das entnommene Organ wird entlang der konvexen Seite bis zum Nierenbecken eingeschnitten und das Nierenbecken mit einer Schere eröffnet.

Makroskopisch wird die Niere nach Größe, Farbe, Konsistenz und Schnittfläche beurteilt.

Außerdem interessieren besonders die Ureter-Blasen- und die Gefäßanastomosen, da Ureter- und Gefäßkomplikationen das histomorphologische Bild nach Ischämie möglicherweise beeinflussen können.

3.3.4. Histologie

3.3.4.1. Lichtmikroskopie

Die histologische Begutachtung der in 6 %-igem Formalin fixierten Gewebsproben aus den Transplantat- und den nephrektomierten Nieren wird an Paraffin-Schnitten mit Hämatoxylin-Eosin-, Elastica-v. Gieson-, Elastika-Ladewieg-, Kossa- und Lepehene-Färbungen vorgenommen.

3.3.4.2. Transmissions-Elektronenmikroskopie

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen werden die Nierenproben mit 6,25 %-igem Glutaraldehyd gespült und fixiert, dann in Sörensen-Puffer gespült und in 2 %-igem Osmium nachfixiert. Nach erneuter Spülung mit Sörensen-Puffer und Dehydrierung in aufsteigender Acetonreihe werden die Proben in Epon 812 eingebettet und einige Tage bei 60° C polymerisiert. Dann erfolgt eine lichtmikroskopische Selektion der Proben. Die ausgesuchten Proben werden ultradünneschnitten (50 bis 80 Å), auf Kupfernetzchen aufgezogen und mit Uranyl-Acetat und Bleicitrat kontrastiert. Danach erfolgt die Auswertung am Elektronenmikroskop.

3.3.5. Statistische Auswertung

Für alle Meßzeitpunkte werden statistische Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) berechnet.

Der Vergleich der einzelnen Gruppen wird mit dem Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (verteilungsfreier Test für den Vergleich von unabhängigen Datengruppen) durchgeführt. Es wird ein Signifikanzniveau von 5% angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Klinischer Verlauf nach der Nierentransplantation

4.1.1. Gruppe I - Reimplantation der Niere ohne warme Ischämiebelastung

Die 6 Hunde zeigen unmittelbar p.op. und in der 4-monatigen Beobachtungsphase keine klinischen Komplikationen. Ein kurzzeitiges Harnverhalten in den ersten Stunden p.op. löst sich nach Gabe von Novalgin [®].

4.1.2. Gruppe II - Reimplantation der Niere nach 1/2-stündiger warmer Ischämiebelastung

Von den 9 Versuchshunden überleben alle Hunde die Operation. 2 Hunde sterben in der 1. Woche p.op. (siehe Sektionsbericht 4.4.), die anderen 7 Hunde werden nach einer Beobachtungsphase von 4 bzw. 5 Monaten euthanasiert.

Bei den 7 Hunden die überleben, besteht direkt im Anschluß an die Operation eine ausgeprägte Oligurie, manchmal sogar Anurie. Sie geht spätestens im Verlauf des 2. Tages in eine Polyurie über, die bis zu 7 Tagen dauern kann. Begleitet wird die polyurische Phase von einer Isothenurie (Werte um 1,010, Normalwerte: 1,016-1,040) (39). Nach spätestens 7 Tagen normalisieren sich bei allen 7 Hunden die Harnmenge und das spezifische Gewicht.

4.1.3. Gruppe III - Reimplantation der Niere nach 1-stündiger warmer Ischämiebelastung

Von den 6 Versuchshunden überleben alle Hunde die Operation. 5 Hunde sterben unter dem klinischen Bild der Urämie an Nierenversagen in den ersten 10 Tagen p.op., 1 Hund überlebt 3 Wochen im Zustand der Urämie wird aber dann aus tierschützerischen Gründen eingeschläfert.

4.2. Der postoperative Verlauf des Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Spiegels

4.2.1. Gruppe I - Reimplantation der Niere ohne warme Ischämiebelastung (siehe Tab. 1, 2, 3, 4; Abb. 2, 3, 4, 5)

Während der ersten 4 postoperativen Tage kommt es bei dieser Gruppe zu einem stetigen Anstieg der Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte. Es werden Werte bis maximal 9,8 mg/dl Kreatinin bzw. 102 mg/dl Harnstoff gemessen. Ab dem 5. Tag p.op. folgt ein stetiger Abfall der Werte in den physiologischen Bereich. Eine Normalisierung der Serum-Harnstoffwerte wird nach ca. 10 Tagen beobachtet, die Serum-Kreatininwerte erreichen erst nach 3 bis 4 Wochen einen physiologischen Wert.

4.2.2. Gruppe II - Reimplantation der Niere nach 1/2-stündiger warmer Ischämiebelastung (siehe Tab. 1, 2, 3, 4; Abb. 2, 3, 4, 5)

Die postoperative Anurie führt bei dieser Gruppe zu einem konstanten Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Anstieg in den ersten 4 Tagen. Bei 2 Tieren werden Werte bis max. 10,8 mg/dl Kreatinin bzw. 168 mg/dl Harnstoff gemessen. Ab dem 5. Tag folgt ein stetiger Abfall der Werte in den physiologischen Bereich. Eine Normalisierung der Serum-Harnstoffwerte wird nach ca. 12 Tagen beobachtet, die Serum-Kreatininwerte erreichen erst nach 4 bis 5 Wochen einen physiologischen Wert.

4.2.3. Gruppe III - Reimplantation der Niere nach 1-stündiger warmer Ischämiebelastung (siehe Tab. 1, 2; Abb. 2, 3)

Die Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte zeigen bei allen Tieren einen signifikanten Anstieg bis zum 5. bzw. 6. Tag p.op. auf Werte bis zu 18,3 mg/dl Kreatinin bzw. 415 mg/dl Harnstoff.

Den 6. Tag überleben nur 3 Tiere. Trotz leichtem Abfall der Werte sterben 2 der 3 Hunde am 9. Tag. 1 Hund überlebt bis zum 21. Tag und erreicht Werte von 2,5 mg/dl Kreatinin und 35 mg/dl Harnstoff.

Seinen höchsten Kreatinin-Spiegel hat dieser Hund am 6. Tag p.o. mit 13,1 mg/dl.

Vergleich der Serum-Harnstoffwerte der 3 Gruppen über einen Zeitraum von 21 Tagen.

Gruppe I					Gruppe II				Gruppe III			
Tag	n	$\bar{x}$	SE	Si	n	$\bar{x}$	SE	Si	n	$\bar{x}$	SE	Si
VW	6	17,5	7,5		9	16,3	2,6		6	22,2	3,9	
NW	6	26,0	11,0		9	20,2	2,0		6	26,5	3,5	
1.	6	75,5	26,5		9	46,8	4,3		6	83,5	7,9	a
2.	6	102,0	7,5		9	80,6	9,5		6	158,0	19,9	a
3.	6	102,0	7,5		8	92,0	15,5		6	205,5	19,2	a
4.	6	112,0	15,5		8	92,4	11,9		5	237,4	30,4	a
5.	6	74,0	15,0		8	85,1	13,4		5	275,6	39,2	a
6.	6	64,0	5,0		7	79,7	13,9		3	286,3	67,6	a
7.	6	60,0	9,0		7	75,8	17,9		2	226,5	58,5	
8.	6	53,0	2,0		7	63,1	12,1		2	220,5	22,5	
9.	6	47,5	7,5		7	52,1	11,2		2	196,5	10,5	
10.	6	50,0	8,0		7	52,1	10,1		1	129,0	0,0	
11.	6	41,0	17,0		7	52,7	9,5		1	114,0	0,0	
12.	6	35,5	10,5		7	47,7	9,6		1	126,0	0,0	
13.	6	28,0	5,0		7	43,6	10,2		1	111,0	0,0	
14.	6	27,5	2,5		7	34,5	7,4		1	93,0	0,0	
15.	6	27,0	1,0		7	33,0	5,9		1	63,0	0,0	
21.	6	23,5	0,5		7	27,0	3,1		1	23,0	0,0	

a = signifikant III - II
b = signifikant III - I
c = signifikant II - I

a = $p \leq 0,05$
aa = $p \leq 0,01$

Vergleich der Werte
Harnstoff

□ 1 h Ischemie
▨ 1/2 h Ischemie
▩ ohne Ischemie

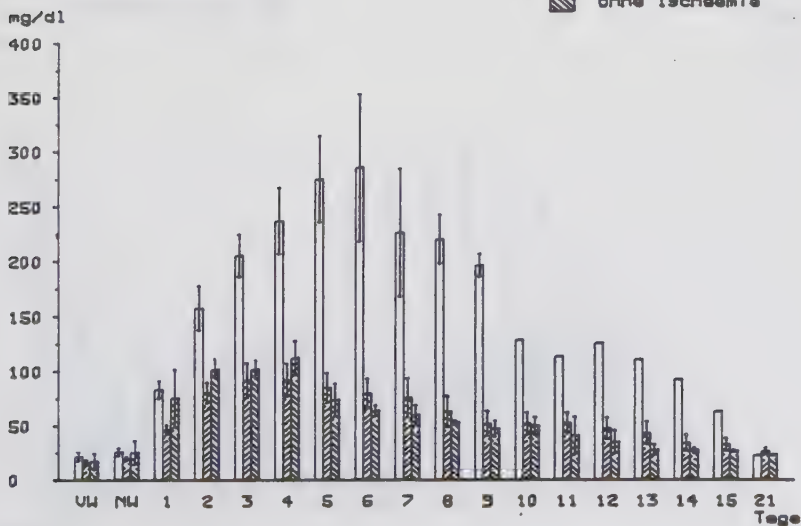


Abb. 2

Tabelle 2.

Vergleich der Serum-Kreatininwerte der 3 Gruppen über einen Zeitraum von 21 Tagen.

Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III				
Tag	n	$\bar{x}$	SE	Si	n	$\bar{x}$	SE	Si	n	$\bar{x}$	SE	Si
VW	6	0,9	0,05		9	1,1	0,1		6	1,2	0,1	
NW	6	1,8	0,2		9	1,6	0,07		6	1,7	0,1	
1.	6	5,0	0,4		9	3,9	0,4		6	5,6	0,3	aa
2.	6	8,7	0,4		9	5,9	0,9		6	9,9	0,6	a
3.	6	7,6	1,5		8	6,1	1,3		6	12,4	0,6	aa
4.	6	7,9	1,9		8	6,2	1,2		5	15,0	1,7	aa
5.	6	6,2	1,0		8	5,1	1,2		5	16,3	0,9	aa
6.	6	5,3	0,3		7	5,3	1,1		3	16,2	1,8	a
7.	6	4,4	1,2		7	5,3	1,1		2	15,3	1,5	
8.	6	3,3	1,2		7	1,7	1,1		2	15,4	2,4	
9.	6	3,1	1,0		7	4,3	1,0		2	14,6	4,3	
10.	6	3,1	0,9		7	4,5	0,9		1	8,6	0,0	
11.	6	2,6	0,6		7	4,8	0,9		1	7,7	0,0	
12.	6	2,1	0,4		7	4,8	0,8		1	9,7	0,0	
13.	6	2,0	0,2		7	3,7	0,9		1	8,1	0,0	
14.	6	1,9	0,3		7	3,0	0,7		1	5,9	0,0	
15.	6	2,1	0,5		7	2,9	0,4		1	4,2	0,0	
21.	6	1,8	0,04		7	2,3	0,3		1	2,5	0,0	

a = signifikant III - II
 b = signifikant III - I
 c = signifikant II - I

a = $p \leq 0,05$
 aa = $p \leq 0,01$

Vergleich der Werte Kreatinin

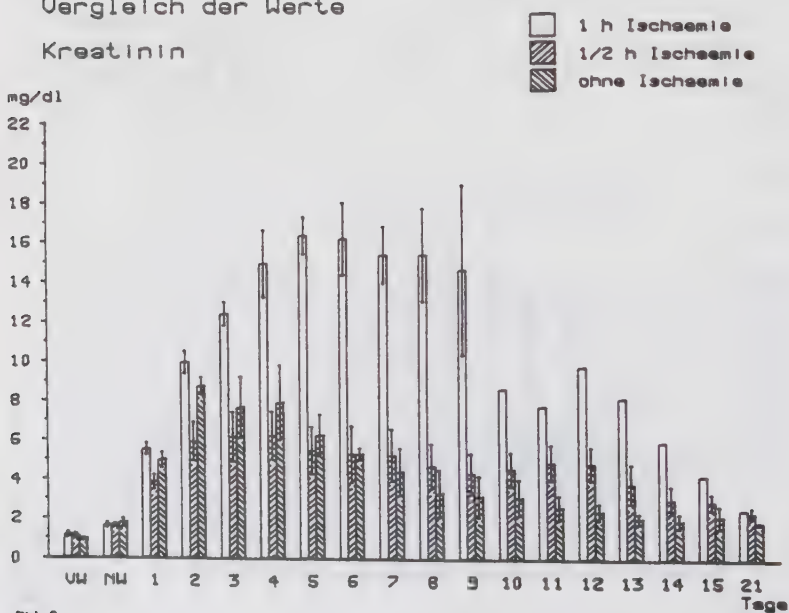


Abb. 3

Tabelle 3:

Vergleich der Serum-Harnstoffwerte der Gruppe I mit Gruppe II über einen Zeitraum von 16 Wochen.

Gruppe I					Gruppe II			
Wochen	n	$\bar{x}$	SE	Si	n	$\bar{x}$	SE	Si
1	6	70,4	0,05		6	74,9	13,1	
2	6	36,7	3,9		6	43,5	9,1	
3	6	23,5	1,0		6	24,2	4,0	
4	6	27,5	4,5		6	24,3	2,8	
5	6	27,0	2,0		6	23,8	3,1	
6	6	27,5	4,5		6	23,9	2,7	
7	6	28,0	4,0		6	23,8	3,0	
8	6	30,5	5,5		6	20,3	2,4	
9	6	22,5	2,5		6	20,8	3,4	
10	6	26,0	5,0		6	21,3	4,7	
11	6	19,0	4,0		6	24,3	3,3	
12	6	20,0	3,0		6	22,3	3,0	
13	6	23,0	1,0		6	21,5	2,9	
14	5	22,5	0,5		6	22,8	3,5	
15	4	26,0	2,0		6	20,5	1,9	
16	3	20,5	4,5		6	19,8	2,6	
17					4	19,4	4,5	
18					2	22,5	1,5	
19					2	22,5	4,5	
20					2	24,5	2,5	

a = signifikant I - II

a = p > 0,05

aa = p < 0,01

Vergleich der Werte

Harnstoff

□ 1/2 h Ischaemie
▨ ohne Ischaemie

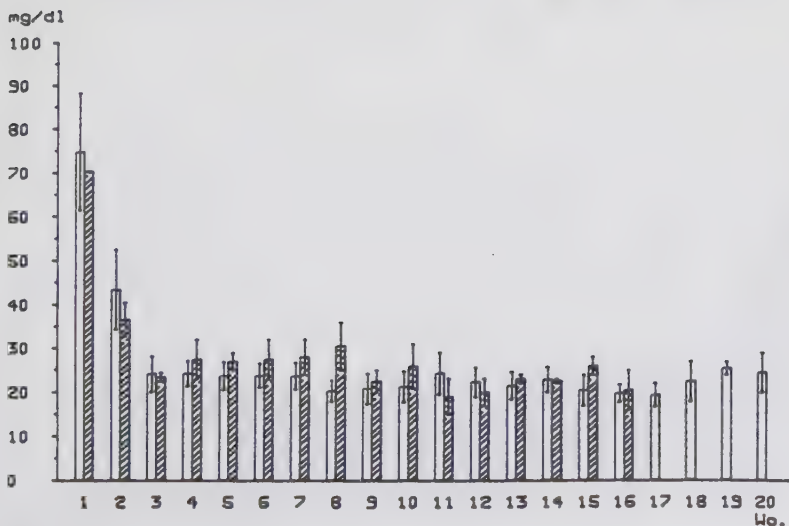


Abb. 4

Tabelle 4:

Vergleich der Serum-Kreatininwerte der Gruppe I mit Gruppe II über einen Zeitraum von 16 Wochen.

Gruppe I					Gruppe II				
Wochen	n	$\bar{x}$	SE	Si	n	$\bar{x}$	SE	Si	
1	6	4,7	2,1		6	4,9	1,0		
2	6	2,6	0,05		6	3,6	0,7		
3	6	1,9	0,3		6	2,5	0,4		
4	6	1,9	0,05		6	2,3	0,3		
5	6	1,8	0,05		6	4,9	0,2		
6	6	2,0	0,4		6	1,8	0,2		
7	6	1,9	0,4		6	1,8	0,2		
8	6	1,5	0,1		6	1,9	0,2		
9	6	1,3	0,05		6	2,0	0,2		
10	6	1,2	0,3		6	1,9	0,09		
11	6	0,9	0,3		6	1,7	0,07		
12	6	0,8	0,3		6	1,7	0,09		
13	6	0,9	0,2		6	1,6	0,09		
14	5	1,0	0,2		6	1,8	0,09		
15	4	0,9	0,3		6	1,5	0,2		
16	3	0,9	0,3		6	1,6	0,3		
17					4	1,7	0,3		
18					2	1,8	0,2		
19					2	1,8	0,2		
20					2	2,0	0,3		

a = signifikant I - II

 $a = p \leq 0,05$
 $aa = p \leq 0,01$

Vergleich der Werte
Kreatinin

□ 1/2 h Ischämie
 ▨ ohne Ischämie

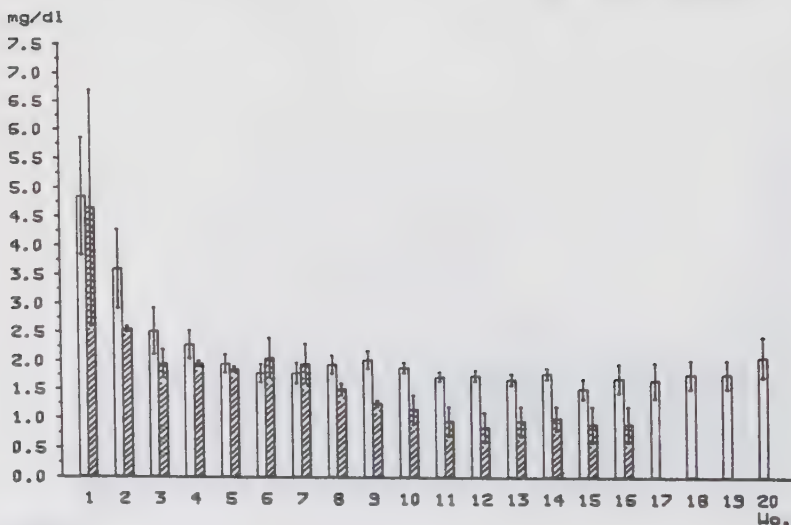


Abb. 5

4.3. Kamera-Funktionsszintigraphie

Beurteilt werden die Nieren der Gruppe II nach 4 bzw. 5 Monaten, außerdem die Niere des Hundes aus Gruppe III, der 3 Wochen überlebt hat. Als Vergleich dienen Transplantat-Nieren ohne Ischämiebelastung von einseitig nephrektomierten Tieren der Gruppe I (siehe Abb. 6). Die normal konfigurierten Nieren der Gruppe II (siehe Abb. 7) sind funktionsszintigraphisch unauffällig. Die Nieren reichern in der Parenchymphase zeitgerecht an, der Übertritt in die pelvine Phase ist regelrecht. Der Abfluß aus dem Nierenhohlraum kann als unauffällig betrachtet werden. Entsprechend zeigen die Zeit-Aktivitätskurven einen unauffälligen Anstieg zum Maximum und einen regelrechten exkretorischen Kurvenabfall. Postrenale Transportstörungen sind ebenfalls nicht nachweisbar.

Bei dem Nierentransplantat mit 60-minütiger Ischämiebelastung läßt sich eine intrarenale Abflußbehinderung anhand der Bildsequenzen nachweisen. Die Zeit-Aktivitäts-Kurve zeigt einen weitgehend normalen Anstieg zum Maximum. Der exkretorische Kurvenabfall ist nicht regelrecht. Der typische Verlauf für eine sog. Schock-Niere liegt jedoch nicht vor (siehe Abb. 8).

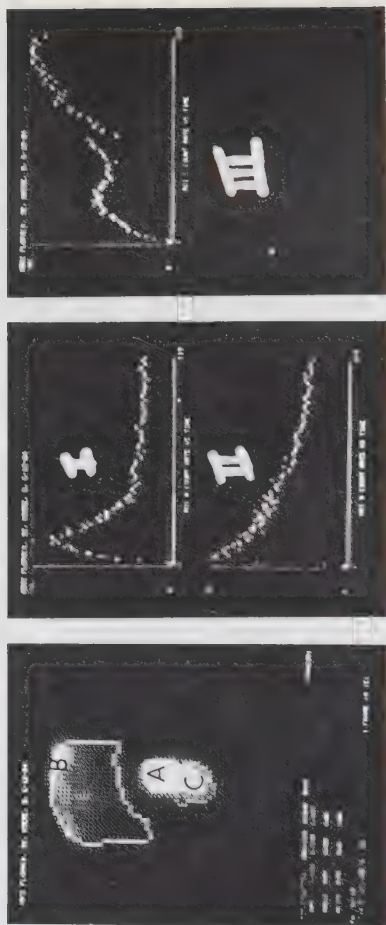


Abb. 6: Bestimmung der relativen Nierenleistung mittels ROI-Technik Kontrollhund ca. 4 Monate nach einseitiger Nephrektomie und autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere.
 ROI's: A = Niere, B = Background, C = Blase
 Kurven: I = Niere, II = Background, III = Blase
 (Die Unterbrechung des Kurvenverlaufs von Kurve III kommt durch eine reflektorische Bewegung des Hundes während der Szintigraphie).

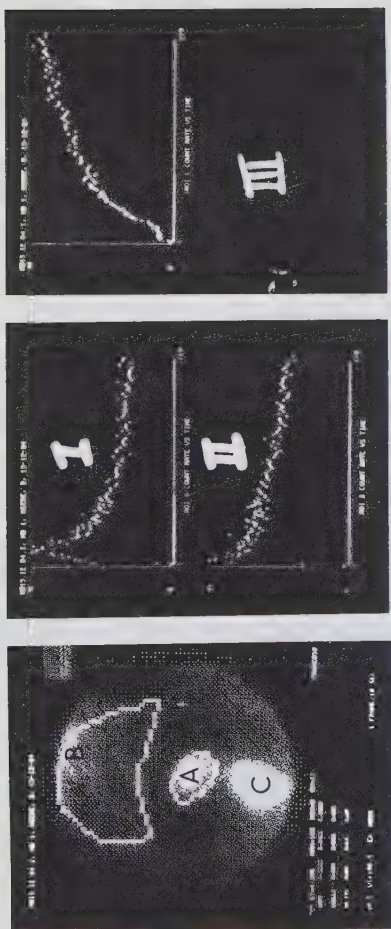


Abb. 7: Bestimmung der relativen Nierenleistung mittels ROI-Technik
 Hund aus Gruppe I ca. 5 Monate nach einseitiger Nephrektomie und
 autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere mit einer
 1/2-stündigen warmen Ischämiebelastung.
 ROI's: A = Niere, B = Background, C = Blase
 Kurven: I = Niere, II = Background, III = Blase

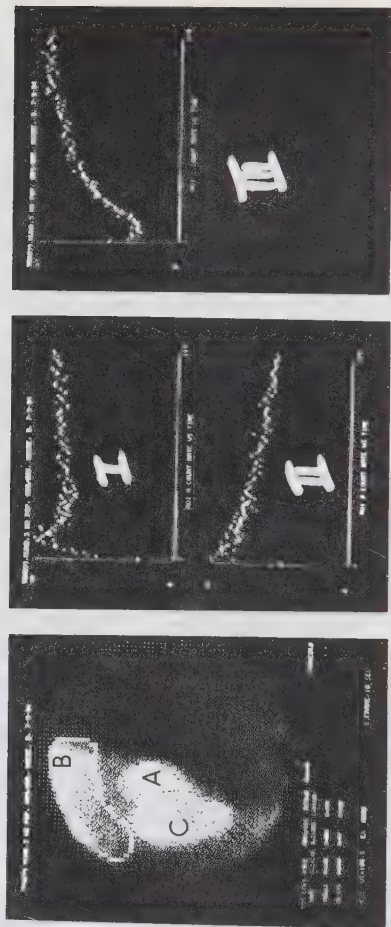


Abb. 8: Bestimmung der relativen Nierenleistung mittels ROI-Technik
 Hund aus Gruppe II ca. 3 Wochen nach einseitiger Nephrektomie und
 autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere mit einer
 1-stündigen warmen Ischämiebelastung.
 ROI's: A = Niere, B = Background, C = Blase
 Kurven: I = Niere, II = Background, III = Blase

4.4. Befunde bei den Sektionen

4.4.1. Gruppe I - Reimplantation der Niere ohne warme Ischämiebelastung

Die Nieren der Kontrollhunde, die nach einer Beobachtungszeit von 4 Monaten euthanasiert werden, zeigen keine makroskopisch pathologischen Veränderungen.

Die Gefäß- und die Ureter-Anastomosen sind in beiden Fällen frei durchgängig.

4.4.2. Gruppe II - Reimplantation der Niere nach 1/2-stündiger warmer Ischämiebelastung

Die Nieren der Hunde, die nach einer Beobachtungszeit von 4 bzw. 5 Monaten euthanasiert werden, zeigen makroskopisch keine Veränderungen

Die Gefäß- und die Ureter-Anastomosen sind in allen Fällen frei durchgängig.

Die Sektionen der beiden in der 1. Woche p.op. gestorbenen Hunde ergeben folgende Befunde:

Einer der Hunde hat eine Pleuritis mit massiven eitrig-blutigen Flüssigkeitsansammlungen in beiden Pleurahöhlen, außerdem eine beginnende Endokarditis. An der transplantierten Niere können keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Bei dem anderen Hund wird eine Bronchopneumonie mit Lungenödem und Emphysem diagnostiziert, außerdem ein Hinterwandinfarkt mit gleichförmiger Fibrosierung der linken Herzkammer. Im Abdomen wird ein Defekt im Bereich der Venen-Anastomosen festgestellt, der Blutungen ins Abdomen verursacht hat.

4.4.3. Gruppe III - Reimplantation der Niere nach 1-stündiger warmer Ischämiebelastung

Die Nieren zeigen eine leichte Schwellung, Blässe, feuchte Schnittflächen, weiche Konsistenz und teilweise subkapsulär feinstreifige Hämorrhagien.

Die Gefäß- und die Ureter-Blasen-Anastomosen sind in allen Fällen frei durchgängig.

4.5. Histopathologische Ergebnisse

4.5.1. Lichtmikroskopie

4.5.1.1. Gruppe I - Reimplantation der Niere ohne warme Ischämiebelastung (siehe Abb. 9 A und B)

In den Nierenkörperchen erscheinen die Glomerula als dichte, rundliche Strukturen, die von engen Kapselräumen umgeben sind.

Das einschichtige, kubische Epithel der Hauptstücke trägt einen kräftigen Bürstenbesatz, der nahezu das gesamte Volumen ausfüllt.

Die Basalmembranen färben sich einheitlich an.

Lichtmikroskopisch zeigen die anderen Nierenkanälchen keine pathologischen Veränderungen.

4.5.1.2. Gruppe II - Reimplantation der Niere nach 1/2-stündiger warmer Ischämie belastung (siehe Abb. 10 A und B)

Lichtmikroskopisch ist bei dieser Gruppe 4 bzw. 5 Monate nach Ischämiebelastung keine Schädigung der glomerulären oder tubulären Strukturen zu erkennen. Weder die empfindlichen Bürstensäume der Tubulusepithelien, noch die Basalmembranen zeigen pathologische Veränderungen.

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen der Nieren, der in der 1. Woche p.op. gestorbenen Hunde, ergeben folgende Befunde:

Der an Pleuritis bzw. Endokarditis verendete Hund weist an der Niere keine pathologischen Veränderungen auf.

Dagegen zeigt der Hund mit dem Anastomosendefekt im Bereich der Venen massive Veränderungen an der Niere, v.a. an den Hauptstückeepithelien treten vakuolär, hydropische Degeneration mit pyknotischen Tubulusnekrosen auf. In den Bowman'schen Kapselräumen findet man in wechselnden Mengen tropfige Eiweißmassen vor. Die Schlingen der Glomerula sind teilweise verquollen. Es werden bis in die Markzone Zylinder in den Tubuslumina angetroffen.

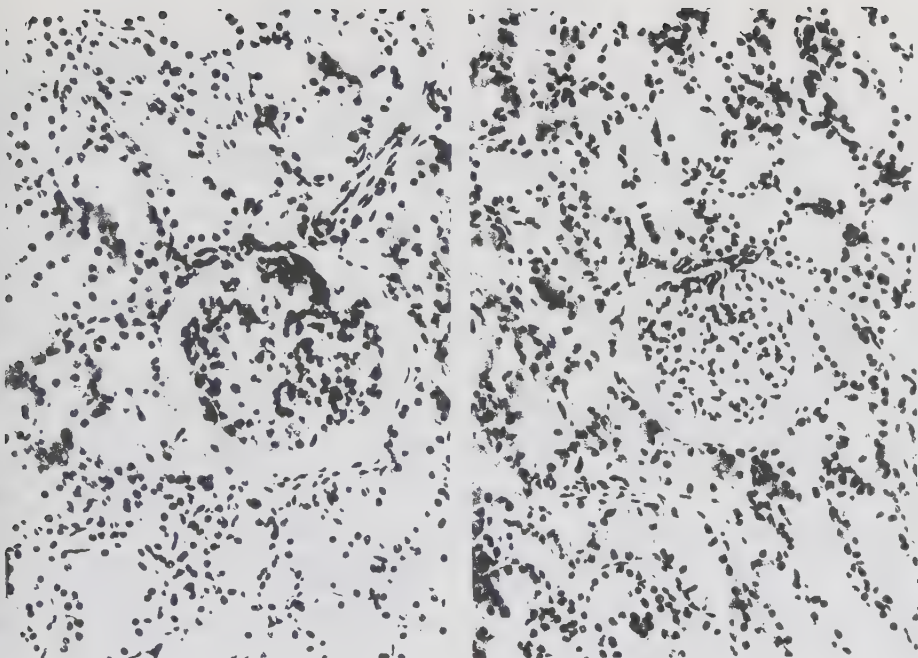


Abb. 9 A und B

Nierengewebe von einseitig nephrektomierten Kontrollhunden 4 Monate nach autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere (HE x 75).

Der histologische Schnitt zeigt ein funktionstüchtiges Nierenparenchym.

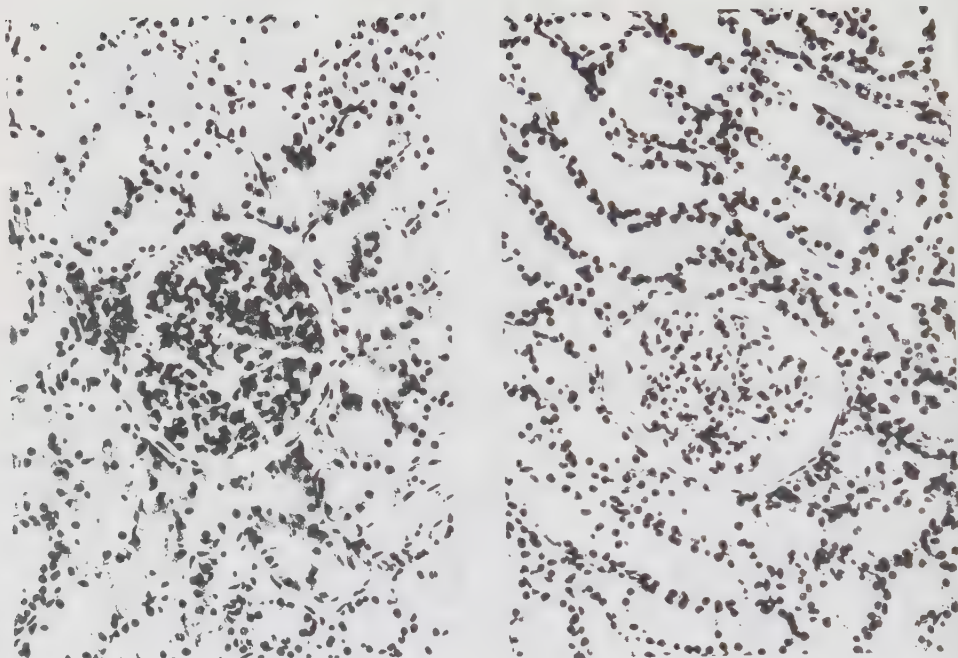


Abb. 10 A und B

Nierengewebe von einseitig nephrektomierten Hunden der Gruppe I 4 bzw. 5 Monate nach autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere mit 1/2-stündiger warmer Ischämiebelastung (HE x 75).

Der histologische Schnitt zeigt ein funktionstüchtiges Nierenparenchym. Vereinzelt sieht man eine Weitstellung der Tubuluslumen.

4.5.1.3. Gruppe III - Reimplantation der Niere nach 1-stündiger warmer Ischämiebelastung (siehe Abb. 11 A und B)

Die Kapillaren der Glomerula machen zum Teil einen verquollenen Eindruck, einzelne Kapillaren sind kollabiert und fast blutleer. In den weitgestellten Bowman'schen Kapselräumen ist oft eine verstärkte Ansammlung homogener Eiweißsubstanzen festzustellen.

Es sind zahlreiche Harnkanälchen zu sehen, deren Epithelzellen kernlos und homogenisiert sind und stärkere Anfärbbbarkeit mit Eosin aufweisen. Das Zytoplasma der Epithelzellen anderer Kanälchen ist wasserklar, die Zellkerne sind häufig pyknotisch (hydropische Degeneration).

Bei dem einzigen Hund dieser Gruppe, der 3 Wochen überlebt, kommt es zu Kalkablagerungen in den nekrotischen Zellen (dystrophische Verkalkung) der Nierenkanälchen. Außerdem finden sich Bezirke mit Rundzellinfiltraten neben Zubildungen kollagener Fasern (Abb. 12 A, B und C).

Die Kanälchenlichtungen sind erweitert, und ihr Lumen enthält bröckelige gelegentlich körnige oder mehr schaumig-wabige Massen.

Viele Tubuluslumina enthalten homogene Zylinder.

4.5.1.4. Gruppe IV und V - Keine Reimplantation der Niere (siehe Abb. 13 und 14)

Unmittelbar nach 1/2- bis 1-stündiger warmer Ischämiebelastung ohne Wiederdurchblutung findet sich lichtmikroskopisch eine Erweiterung der Kanälchenlichtungen. Im Lumen sind bröckelige, körnige oder schaumig-wabige Massen zu sehen, die als Epithelabschilferungen interpretiert werden können.

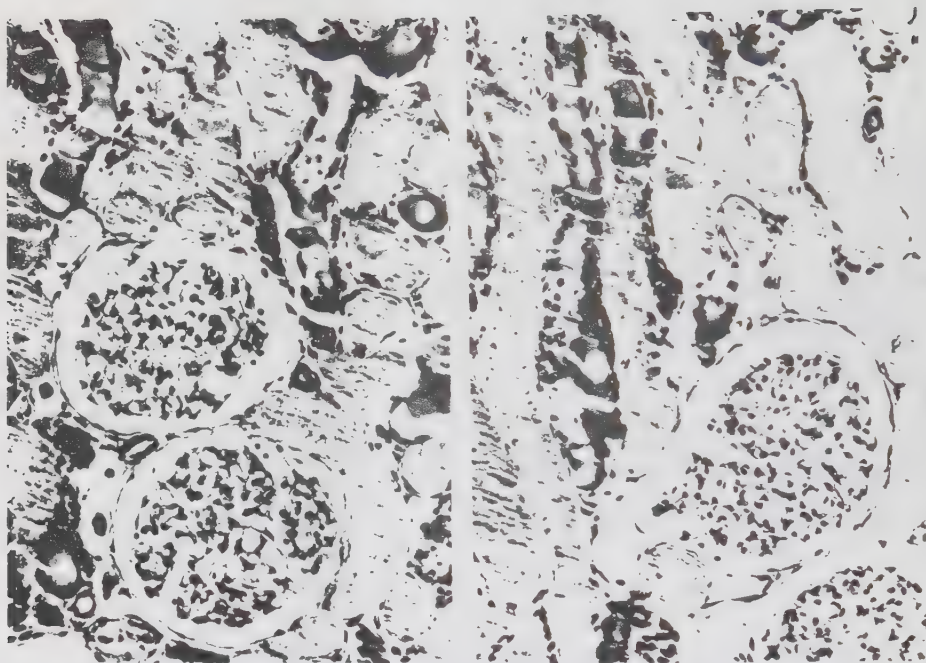


Abb. 11 A und B

Nierengewebe von einseitig nephrektomierten Hunden der Gruppe III ca. 1 Woche nach autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere mit 1-stündiger warmer Ischämiebelastung (HE x 75).

Eine fast vollständige nekrotische Tubulonephrose ist zu beobachten.

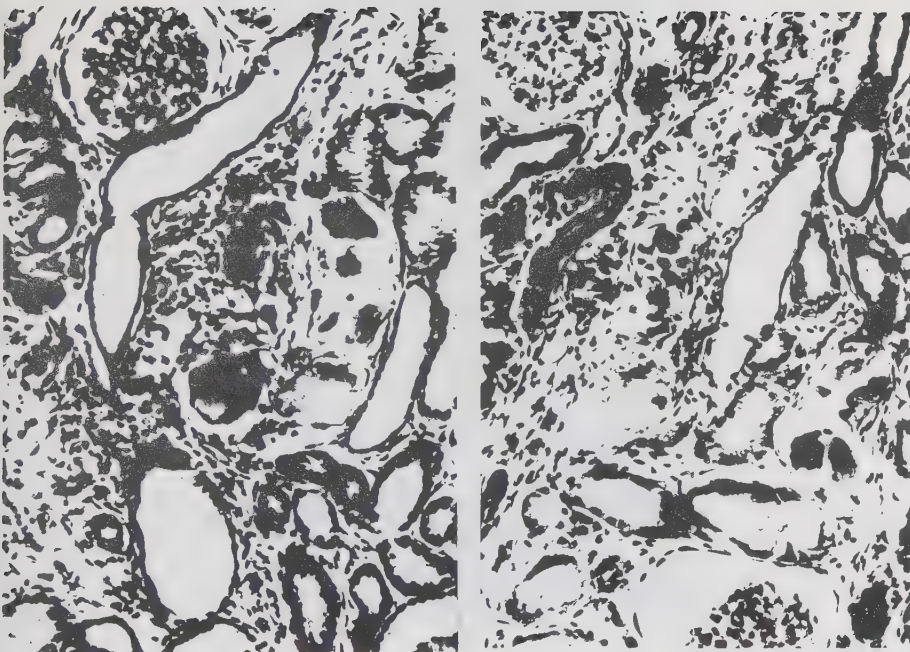


Abb. 12 A und B

Nierengewebe von einem einseitig nephrektomierten Hund der Gruppe III ca. 3 Wochen nach autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere mit 1-stündiger warmer Ischämiebelastung (HE x 75).

Neben völlig nekrotischen finden sich funktionsfähige Harnkanälchen, außerdem kommt es zu Kalkablagerungen in den nekrotischen Zellen.

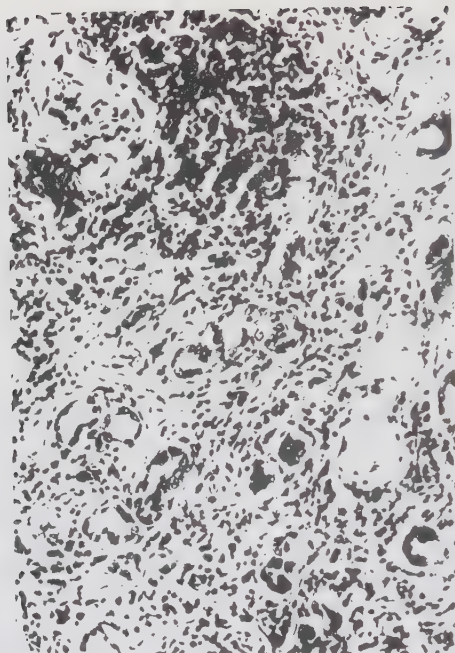


Abb. 12 C

Nierengewebe von einem einseitig nephrektomierten Hund ca. 3 Wochen nach autologer, heterotoper Transplantation der linken Niere mit 1-stündiger warmer Ischämiebelastung (HE x 75).

Es finden sich Bezirke mit Rundzellinfiltraten neben Zubildungen kollagener Fasern.

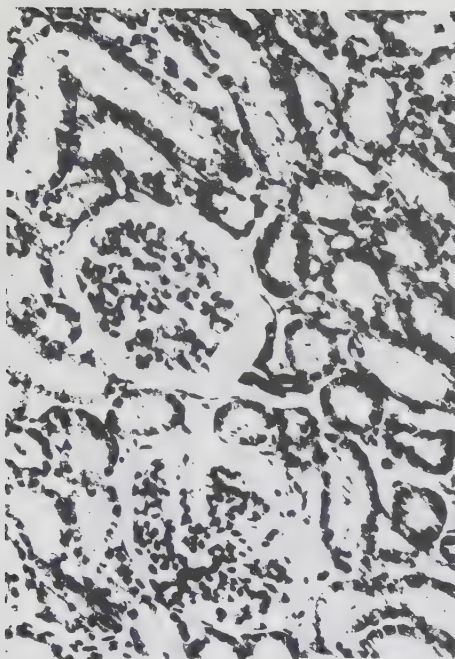


Abb. 13

Nierengewebe von einem einseitig nephrektomierten Hund der Gruppe IV. Keine Reimplantation der linken Niere nach 1/2-stündiger warmer Ischämiebelastung (HE x 75).

Bowman'scher Kapselraum weit, wabig-schollige Massen im Tubuluslumen, weitgestellte Tubuli.

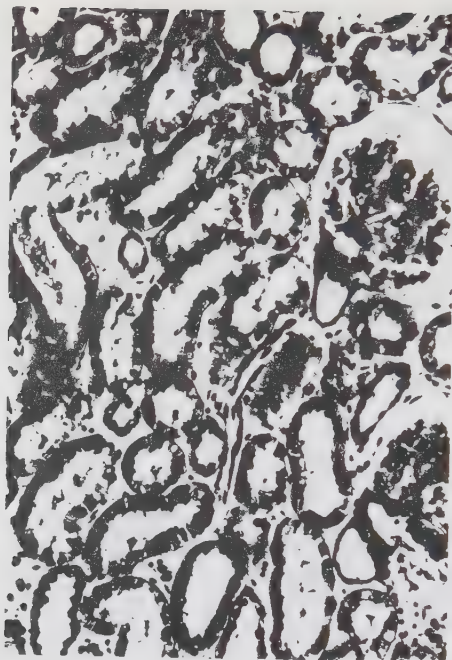


Abb. 14

Nierengewebe von einem einseitig nephrektomierten Hund der Gruppe V. Keine Reimplantation der linken Niere nach 1-stündiger warmer Ischämiebelastung (HE x 75).

Bowman'scher Kapselraum weit, wabig-schollige Massen im Tubuluslumen, weitgestellte Tubuli.

4.5.2. Elektronenmikroskopie

Für elektronenmikroskopische Untersuchungen wird das Gewebe in ca. 1 mm³ große Stücke zerschnitten, es ist daher unmöglich, einen umfassenden Überblick über die ischämisch geschädigte Niere im sublichtmikroskopischen Bereich zu gewinnen, der alle Einzelheiten berücksichtigt.

In der folgenden Darstellung wird daher besonderes Gewicht auf Befunde aus stärker veränderten Regionen gelegt.

Von allen untersuchten Abschnitten des Nephrons zeigt der proximale Tubulus nach Ischämie die stärksten Zellveränderungen. Er soll deshalb Hauptgegenstand der folgenden Darstellung der Befunde aus den elektronenmikroskopischen Untersuchungen sein.

4.5.2.1. Gruppe I - Reimplantation der Niere ohne warme Ischämiebelastung (siehe Abb. 15)

Der zum Lumen gerichtete Bürstensaum ist gut erhalten. Die Mikrovilli (MV) sind regelmäßig angeordnet. Die Hüllmembranen der Mikrovilli zeigen einen weitgehend parallelen Verlauf und umschließen eine nahezu homogene Grundsubstanz.

In einer schmalen Zone unterhalb des Mikrovilli-Saumes liegt ein feinvakuoläres und schmal-tubuläres Membransystem.

Zwischen die Ausstülpungen des basalen Labyrinths (BL) legen sich zahlreiche parallel in apiko-basaler Richtung orientierte langgestreckte Mitochondrien (M). Die Mitochondrien erscheinen homogen mit einer deutlichen Crista-Struktur. Sie schließen gelegentlich intramitochondriale Granula ein.

In der Zellformation sind einige Lysosomen (L) zu sehen. Paranukleär liegen einzelne Golgi-Felder (G).

Das Zytoplasma durchzieht endoplasmatisches Retikulum (ER), das sich in Gestalt von rundlichen oder länglichen Membranprofilen mit optisch leeren Innenräumen darstellt.

Das basale Zytoplasma zeigt Plasmalemmefaltungen, die als solche I. und II. Grades angesprochen werden können. Einfaltungen III. Grades reichen bis kurz unter die apikale Grenze.

Die Membranen der Einfaltungen umschließen einen gleichmäßigen schmalen Spaltraum.

Die Zellen des proximalen Tubulus werden von einer Basalmembran unterlagert.

Der Kern (N) hat eine ovale Gestalt. Die Zellmembran ist erhalten. Heterochromatin ist der Kernwand angelagert. Euchromatin ist aufgelockert über den ganzen Kerninnenraum verteilt.

Es finden sich keine pathologischen Veränderungen.

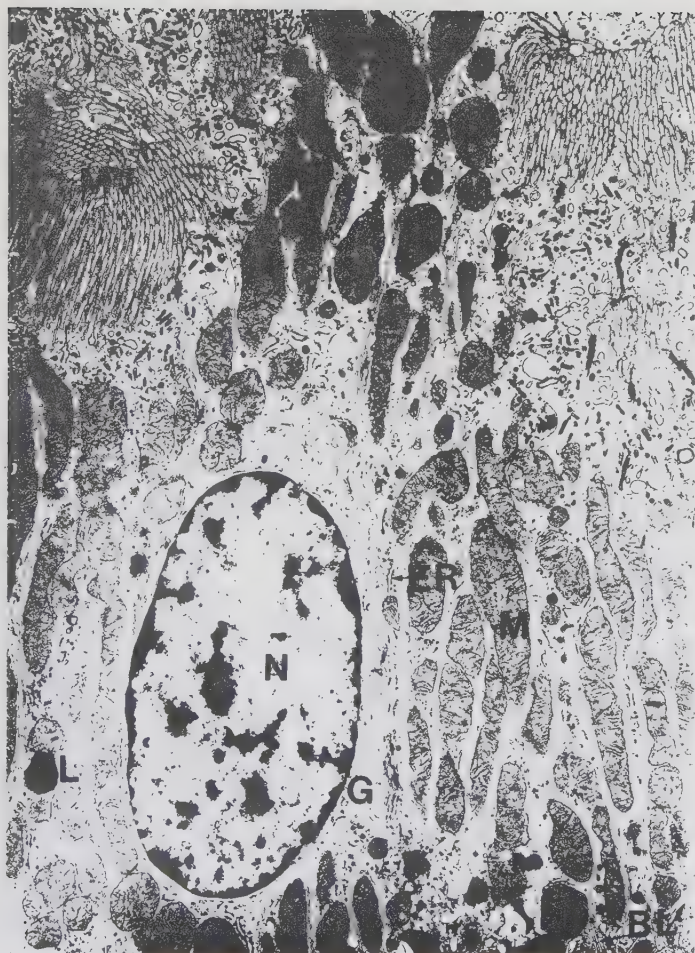


Abb. 15

Nierengewebe eines Hundes aus Gruppe I (Kontrollgruppe) vier Monate nach Wiederdurchblutung der Transplantatniere (3 150).

4.5.2.2. Gruppe II - Reimplantation der Niere nach
1/2-stündiger warmer Ischämiebelastung
(siehe Abb. 16)

Die hier erhobenen Befunde weichen nur in einem Punkt von denen der Kontrollgruppe ab. Und zwar kommt in einigen Präparaten eine erhebliche Zahl von membranbegrenzten, elektronenoptisch leer erscheinenden Räumen (VK) vor, die ovale bis rundliche Form haben können (vakuoläre Degeneration).



Abb. 16

Nierengewebe eines Hundes aus Gruppe II fünf Monate nach Wiederdurchblutung der Transplantatniere (5 000).

4.5.2.3. Gruppe III - Reimplantation der Niere nach
1-stündiger warmer Ischämiebelastung
(siehe Abb. 17)

Die Mikrovilli (MV) sind blasen- bis ballonförmig angeschwollen und erscheinen teilweise keulenförmig. Ihr Inhalt verliert an Dichte. Die Membranen umschließen optisch fast leere Räume. Abgestoßene Mikrovilli schwimmen frei im Tubuluslumen. Stellenweise ist der Bürstensaum vollständig abgelöst.

Das basale Labyrinth (BL) verliert an Höhe oder verschwindet völlig.

Die Mitochondrien (M) verlieren ihre regelmäßige apikobasale Anordnung im Fächersystem des basalen Labyrinths. In vielen Fällen erscheinen sie geschwollen und geben ihre Struktur auf. Die Cristae mitochondriales verlieren ihre parallele Anordnung und sind häufig verkürzt oder lösen sich auf. In einigen Fällen schwimmen in der aufgelockerten Matrix nur einzelne losgelöste Bläschen. Meistens jedoch ist die Matrix herdförmig herausgelöst.

Große Bereiche der Zellgrundsubstanz erscheinen elektronenoptisch leer oder als diffuses flockiges Material.

Die Kerne (N) verlieren ihre basale Lage und rücken in die Zellmitte. Sie erscheinen prall und abgerundet. Ihr Inhalt entmischt sich. Teilweise verklumpt der Nukleolus mit den karyoplasmatischen (chromosomalen) Substanzen. Es kommt zu Kernwandhyperchromatosen. Häufig sind die Kerne auch pyknotisch.

Im Zytoplasma ist eine große Zahl elektronenoptisch leer erscheinender Vakuolen (VK) nachzuweisen. Die Zellgrundsubstanz macht einen hellen, transparenten Eindruck und ist von flockigem Material durchsetzt.

Das Tubuluslumen (TL) erscheint entweder weitgestellt, - durch die abgeflachten Epithelverbände - oder es ist überhaupt nicht nachzuweisen, da die Epithelzellen durch die Schwellung aneinanderstoßen.

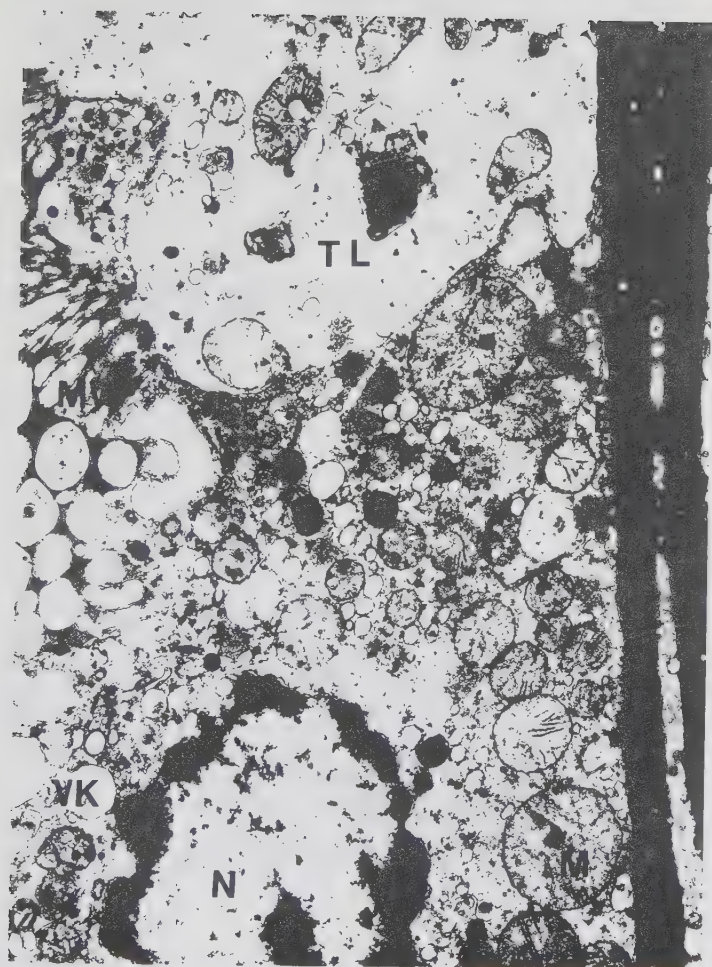


Abb. 17

Nierengewebe eines Hundes aus Gruppe III drei Wochen nach Wiederdurchblutung der Transplantatniere (5 000).

4.5.2.4. Gruppe IV und V - keine Reimplantation der Niere
(siehe Abb. 18 und 19)

Die Mikrovilli (MV) haben ihre ursprüngliche Anordnung verloren. Ihre Membranen weichen auseinander und umschließen elektronenoptisch leere bzw. aufgehellte Räume.

Die Mitochondrien (M) haben keine regelmäßige Anordnung mehr und schwellen an.

Zahlreiche optisch leer erscheinende membranbegrenzte Hohlräume (V) heben sich vom Zytoplasma ab.



Abb. 18

Nierengewebe eines Hundes aus Gruppe IV. Keine Reimplantation der Niere (5 000).

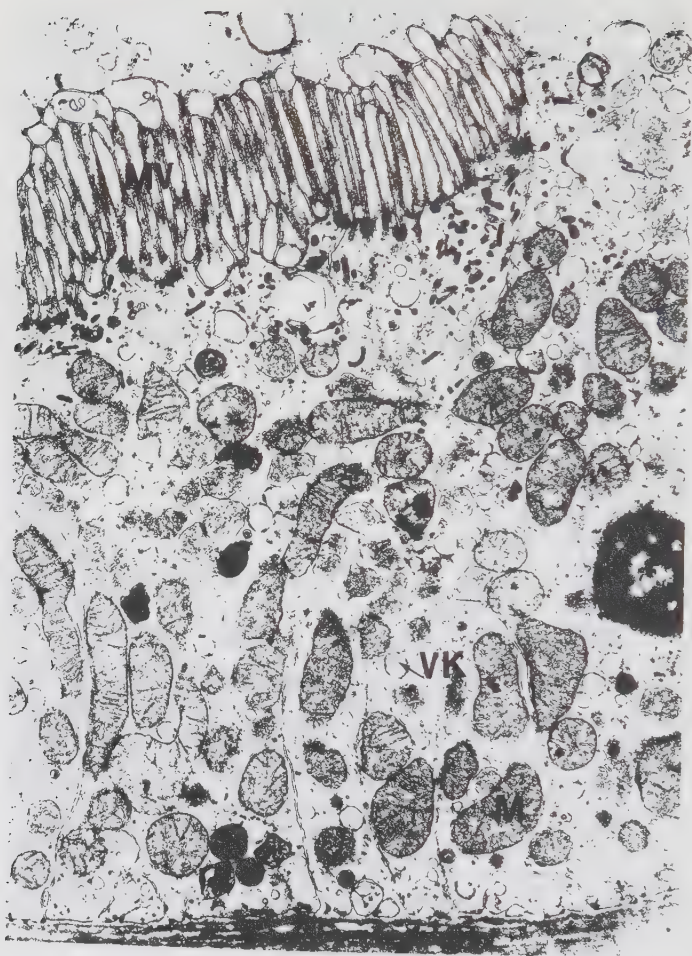


Abb. 19

Nierengewebe eines Hundes aus Gruppe V. Keine Reim-
plantation der Niere. (5000)

5. Diskussion

5.1. Auswahl der Untersuchungsmethoden

5.1.1. Labor-chemische Parameter

Seitens der Laboruntersuchungen hätte sich zur Beurteilung eines postischämischen Nierenversagens im Hundeversuch die PAH-Clearance angeboten. Eine exakte Urinmengenbestimmung hierfür hätte jedoch eine Blasenkatheterisierung erfordert, die für die operierten Hunde wegen der Infektionsgefahr eine zu große Belastung gewesen wäre und bei Tieren ganz allgemein auf praktische Schwierigkeiten stößt. (Sammeln des 24 h Harns).

Außerdem muß darauf hingewiesen werden, daß Nieren-clearance-Prüfungen in der Tiermedizin wegen des erheblichen zeitlichen Aufwands und nicht zuletzt wegen der Problematik der Interpretation der Untersuchungsergebnisse keine weite Verbreitung gefunden haben und daher auch die klinische Erfahrung noch relativ gering ist (39).

Als labor-chemische Parameter werden daher Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Konzentrationen mit nuklearmedizinischen und histomorphologischen Untersuchungen verglichen.

Diese Korrelation ist notwendig, da harnpflichtige Substanzen, insbesondere der Harnstoffgehalt des Serums, in weitem Maße eine normale Nierenfunktion bei histomorphologischer Defektheilung vortäuschen können.

So sind die Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte des einzigen Überlebenden Hundes aus Gruppe III nach 3 Wochen fast im Normalbereich, während die nuklearmedizinische Untersuchung intrarenale Funktionsstörungen und die histologische Untersuchung schwerste Schädigungen der Nierenrinde ergeben.

Im Gegensatz zum Serum-Kreatinin, welches im wesentlichen durch den endogenen Kreatininanfall und die renale Elimination beeinflusst wird, ist der Harnstoffgehalt unter physiologischen Bedingungen kein konstanter Wert, er schwankt je nach Proteingehalt der Nahrung.

Die Harnstoffclearance ist nicht nur von der Proteinaufnahme, sondern auch von der Plasmaharnstoffkonzentration sowie der glomerulären Filtrationsrate abhängig. Sie steigt mit der Harnflußstärke, da die Harnstoffrückresorption ein passiver Prozess (solvent drag) ist (16). Außerdem wird Harnstoff bei Polyurie in erhöhtem Maße ausgeschieden.

Unter diesen Aspekten dürfen den Serum-Harnstoffwerten besonders in der polyurischen postoperativen Phase nicht zu große Bedeutung in der Beurteilung des Nierenversagens beigemessen werden.

Nach Hölscher (31) besitzen Serum-Kreatininspiegel in einem Bereich minimaler postischämischer Nierenfunktion (S-Kreatinin über 2-3 mg%) Aussagekraft. Serum-Harnstoff-Spiegel können eine Anurie bzw. Polyurie untermauern. Nach Hölschers Meinung sind die Höhe und die Dauer des initialen postischämischen Anstieges harnpflichtiger Substanzen die einzigen Kriterien zur Beurteilung der Sofortfunktion nach Ischämiebelastung im Überlebensversuch. Ebenfalls besitzt die Rückbildungsdauer eines postischämischen Anstiegs harnpflichtiger Substanzen gewisse Bedeutung.

Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß alle hier beschriebenen Untersuchungen am einseitig nephrektomierten Hund durchgeführt werden.

Nach Schindler et al. (63) ist schon 2 Stunden nach einseitiger Nephrektomie die funktionelle Anpassung nachweisbar. Nach 7-14 Tagen hat sie ihr Maximum und nach 8 Wochen ein Endplateau von 65-75 % der Funktion beider Nieren erreicht.

Unter diesen Bedingungen können hohe Kreatinin- und Harnstoffwerte 7-14 Tage nach einseitiger Nephrektomie auch ohne Ischämiebelastung gemessen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Angaben von Schindler. Vergleicht man den Verlauf der Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte der Gruppe I (autolog, heterotope Transplantation ohne warme Ischämiebelastung) mit Gruppe II (autolog, heterotope Transplantation mit 30-minütiger warmer Ischämiebelastung), so können im Verlauf der Serumwerte kaum Unterschiede festgestellt werden.

In beiden Gruppen steigen Harnstoff- und Kreatininwerte in den ersten 4 postoperativen Tagen an, ab dem 5. Tag ist ein stetiger Abfall in den physiologischen Bereich zu beobachten. Die erreichten Werte von Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff liegen in Gruppe I im Durchschnitt etwas niedriger als in Gruppe II. Die Erholungsphase der Nieren ist in Gruppe I kürzer als in Gruppe II. Als Grund für die höheren Serumwerte und die verlängerte Erholungsphase in Gruppe II kann die zusätzliche ischämische Belastung der Transplantatniere angesehen werden.

5.1.2. Nuklearmedizinische Befunde

Eine weitere Beurteilung der Gesamtnierenfunktion ermöglicht die Kamera-Funktionsszintigraphie. Da auf Clearance-Bestimmungen verzichtet wird, kommt diesem Parameter zur Absicherung der Befunde über die Nierenfunktion große Bedeutung zu.

5.1.3. Histologische Untersuchungen

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen sollen zeigen, ob reversible oder irreversible Schädigungen an der Niere nach 1/2- bzw. 1-stündiger warmer Ischämiebelastung nach einer Manifestationszeit von 4 bzw. 5 Monaten nachweisbar sind.

Eine Quantifizierung des ischämischen Schadens ist, wie oben beschrieben, anhand von funktionellen Parametern außerordentlich schwierig. Nur die histomorphologische Beurteilung läßt Rückschlüsse zu, ob reversible oder irreversible Schädigungen der Nieren vorliegen.

5.2. Ischämiebelastbarkeit der Niere

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß eine Ischämiebelastung in Normothermie von 30 Minuten nur eine vorübergehende Funktionseinschränkung der transplantierten Niere zur Folge hat.

Wie die postoperative klinische Beobachtung der Hunde ergibt, ist die warme Ischämiebelastung der Niere in situ durch einen biphasischen Verlauf der Harnausscheidung (Oligoanurie-Polyurie) charakterisiert, die sich in einem Anstieg der Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte äußert. Danach erfolgt eine Erholungsphase von ca. 2-5 Wochen, in der sich die Menge der Harnausscheidung und auch die Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff bis in den physiologischen Bereich verschieben.

Die Auswertung der histologischen und nuklearmedizinischen Befunde nach 4 bis 5 Monaten läßt auf keine pathologischen Veränderungen schließen.

Auch Hölscher (31) stellt fest, daß schon relativ geringe Ischämiebelastungen in Normothermie vorübergehende Funktionseinschränkungen zur Folge haben.

Mit steigender warmer Ischämiebelastung verlängert sich die Erholungsphase bis an die Grenze der funktionellen und morphologischen Defektheilung. Nach seiner Meinung stellt die Defektheilung auch die Grenze für die klinisch nutzbare warme Ischämiebelastung dar. Aus seiner Sicht ist eine Erholungsphase von 2-3 Wochen vertretbar. Ist ein Organ jedoch vorgeschädigt, so darf weder mit normaler Regenerationsfähigkeit noch mit gleicher Ischämiebelastung gerechnet werden.

Wird die warme Ischämie auf 1 Stunde ausgedehnt, sterben 5 Hunde der Gruppe III in der ersten Woche p.op. Ein Hund überlebt zwar 3 Wochen, doch befindet er sich in einem sehr schlechten gesundheitlichen Zustand.

Aufgrund dieser Ergebnisse soll eine warme Ischämiebelastung von 30 Minuten bei Körpertemperatur nicht überschritten werden.

Diese Ergebnisse werden von einigen Autoren bestätigt.

So untersuchen Vroemen et al (77) 1984 den Einfluß der warmen und kalten Ischämie auf Nierentransplantate und halten aufgrund dieser Untersuchungen eine Ischämiezeit bis zu 35 Minuten für vertretbar.

Jablonski et al (35) berichten 1983 von einer spontanen und völligen Erholung von Rattennieren nach 30 Minuten warmer Ischämie, dagegen führen 60- und 90-minütige Ischämie zu schweren Tubulusnekrosen.

Petritsch (53) nimmt an, daß für die menschliche Niere ca. 40 Minuten als kritische Ischämiezeitgrenze bei Körpertemperatur angenommen werden muß.

Semb (67) kann anhand von 184 Nierenteilresektionen am Menschen nach 20 bis 25 minütiger Ischämie eine mäßige und nach 40 Minuten bereits eine schwere funktionelle Beeinträchtigung der Niere in der postoperativen Phase beobachten.

Die Ergebnisse von Zimmermann, Thorn et al., Hofmann et al. und Bilde et al. (6, 32, 74, 78), die nach Ischämiezeiten von 1 bis zum Teil 2 Stunden eine Funktionsrückkehr feststellen, können nach den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Für die Ischämiebelastbarkeit der Nierengewebe sind qualitative und quantitative Unterschiede im Stoffwechsel der Zellen entscheidend. So kann festgestellt werden, daß alle Zellen der Nierengewebe eine höhere Ischämiebelastbarkeit, als die der proximalen und distalen Tubulussysteme besitzen. Eine Beobachtung, die von vielen Autoren mitgeteilt wird, so zeigen Guder und Schmidt (28) eine metabolische Heterogenität des Tubulusapparates auf, die möglicherweise Bedeutung für die Ischämiebelastbarkeit dieser Nierengewebe besitzt.

Vogt und Faber (76) finden schon nach 10-minütiger warmer Ischämie pathologische Veränderungen an Rattennieren, in Form einer vakuolären Degeneration der Tubulusepithelien, während sie nach 25-minütiger Ischämie bereits Zellnekrosen nachweisen können.

Gleichzeitig können sie einen deutlichen Abfall des ATP und einen Anstieg von Säuren, in erster Linie Milchsäure, im Nierengewebe beobachten, wobei sich eine direkte Abhängigkeit dieses Vorgangs von der Dauer der Ischämiezeit nachweisen läßt.

Grundlegende Bedeutung scheint auch die deutliche Flowverminderung nach temporärer warmer Ischämie und Wiederherstellung der renalen Blutzirkulation zu haben.

Dieses sogenannte "no reflow phenomenon" entsteht aus einer Obstruktion der kapillaren Nierenrindenstrombahn.

Ein postischämisches Ödem muß mit als Ursache für die Zirkulationsstörungen diskutiert werden (22, 69). Dieser Zellhydrops ist lichtmikroskopisch gekennzeichnet durch Volumenvergrößerung der ganzen Zelle mit einer Aufhellung des Zytoplasmas, das dabei vakuolige Degeneration zeigen kann, wie auch schon Sheean et al., Thoenes und Zimmermann feststellen (69, 73, 78).

Im elektronenmikroskopischen Bild ist das vorherrschende Phänomen der Hydrops des Grundplasmas, das durch eine verstärkte Transparenz auffällt. Die hydropisch bedingte Volumenvermehrung hat zur Folge, daß die geformten Elemente des Zytoplasmas auseinanderdrücken und daher locker verteilt sind.

Die lichtmikroskopisch erkennbare Aufhellung des Zelleibes ist zu einem wesentlichen Teil auf diese beiden Phänomene zurückzuführen (24).

Der zweite fast regelmäßig anzutreffende Befund besteht in einer Schwellung der Mitochondrien, dem Zerfall der Cristae und der Aufhellung der Mitochondrienmatrix.

Rotter et al. (59) bestätigen diese Ergebnisse in ihren Untersuchungen.

Ein weiterer auffallender Befund ist eine Erweiterung der Tubuli, die Rotter et al. (59) schon 1962 als Nephrohydropse bezeichnen. Weiterhin stellen sie fest, daß eine Unterbrechung der Nierendurchblutung für 10 Minuten, eine eben angedeutete, eine solche von 20 Minuten und länger eine sehr ausgeprägte Nephrohydropse erzeugen.

Sie finden ebenfalls postischämisch regelmäßig eine Zylinderbildung in den Tubuluslumen. Ihrer Meinung nach bestehen sie aus nekrotischen Epithelien, die bei der Cytolyse ins Tubuluslumen abgegeben werden.

Der diffuse Zellhydrops führt zu einer Ablösung von Bürstensaumstücken und feinen Zellbestandteilen ins Tubuluslumen. Auch Cain und Fazekas (9) sehen diese Eiweißbeimischungen lichtoptisch als schaumig blasig-wabige Massen im Lumen.

Für das Überleben der Zelle ist entscheidend, daß sich die Mitochondrien von ihrem Schaden erholen. Regenerieren sie nicht, bzw. nicht in kürzester Zeit, so kommt es zur Zellauflösung. Die an die intakte Mitochondrienstruktur gebundene Energieproduktion kommt nicht wieder in Gang.

Bei einer Ischämiebelastung von 60 Minuten sind die postischämischen Schädigungen an den Epithelzellen des proximalen und distalen Tubulus irreversibel.

Bei einer warmen Ischämiebelastung von 30 Minuten können histomorphologisch keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Die postischämische Erholungsphase überschreitet 2 bis 5 Wochen nicht. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte eine warme Ischämiebelastung von 30 Minuten nicht überschritten werden.

6. Zusammenfassung

Funktionelle und morphologische Spätschäden werden an autolog, heterotop transplantierten Hundenieren, die einer unterschiedlich langen warmen Ischämie ausgesetzt waren, untersucht.

Dazu werden Hundenieren, die einer 30- bzw. 60-minütigen warmen Ischämie mit einer anschließenden Manifestationszeit bis zu 5 Monaten ausgesetzt waren, mit Nieren, die ebenfalls autolog, heterotop transplantiert und keiner warmen Ischämie unterzogen werden, verglichen.

Das funktionelle Verhalten wird über einen Zeitraum von 14 Tagen durch täglich ermittelte Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerte überprüft, nach diesem Zeitraum wird die Überprüfung auf zweimal bzw. einmal wöchentlich reduziert. Nach einer Beobachtungszeit von 4 bzw. 5 Monaten erfolgt eine Organkontrolle durch eine Kamera-Funktionsszintigraphie. Danach werden die Hunde euthanasiert und Proben der Nieren zur licht- und elektronenmikroskopischen Auswertung entnommen.

Bei einer warmen Ischämiebelastung von 60 Minuten sind die postischämischen Schädigungen an den Epithelzellen des proximalen und distalen Tubulus irreversibel. Die Tiere sterben unter dem klinischen Bild der Urämie an Nierenversagen in den ersten 10 Tagen p.op., ein Hund überlebt 3 Wochen.

Nach einer warmen Ischämiebelastung von 30 Minuten erholen sich die Nierentransplantate nach einer vorübergehenden Funktionseinschränkung in einem Zeitraum von ca. 2 bis 5 Wochen. Histomorphologisch können keine pathologischen Veränderungen der Nierenstrukturen nachgewiesen werden. Die Nieren dieser Gruppe unterscheiden sich in Funktion und Morphologie nur unwesentlich von den Kontrollnieren.

7. Summary

Long-term observation in autologous heterotopic kidney grafts in the dog following various times of exposure to warm ischemia.

Functional and morphological late damages to autologous heterotopic transplanted canine kidneys are studied following various long periods of exposure to warm ischemia.

To do so canine kidneys, which had been exposed to warm ischemia for 30 and 60 minutes followed by a 4 to 5 months long manifestation period were compared to kidneys which were also subjected to an autologous heterotopic graft without having been exposed to warm ischemia previously.

The functional behaviour is noted by daily determination of serum-creatinine and serum- urea nitrogen over a period of 14 days. Then the controls are made twice to once a week.

After an observation period of 4 to 5 month organ controls are made by sequential renal scintiscans by scintillation cameras. Then the dog are euthanised and samples of the kidneys are taken for light and electron microscopic evaluation.

After an exposure to warm ischemia for 60 minutes the post ischemic damages of the endothelium of the proximal and distal tubules are irreversibel. The animals die of kidney failure after the clinical symptoms of uremia the first 10 days p. op., one dog survived for 3 weeks.

After an exposure to warm ischemia for 30 minutes the kidney grafts recovered following a temporary functional restriction during 2 to 5 weeks. Histo-morphologically no pathological changes of the kidney structure are found. The kidneys of this group show no significant differences in function and morphology from controls.

8. Literaturverzeichnis

1. Ames, A., R. L. Wright, M. Kowada, J. M. Thurston, G. Manjo:
Cerebral ischemia. II. The no reflow phenomenon.
Am. J. Path. 52, 437-447, 1968
2. Bargemann, W.:
Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977
3. Belzer, F. O., B. S. Ashby, J. E. Dunphy:
24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys.
Lancet 2, 536-539, 1967
4. Belzer, F. O., R. T. Schweizer, R. Hoffmann, S. L. Konntz:
Preservation and transplantation of human cadaver kidneys.
Transplantation 14, 363-367, 1972
5. Belzer, F.O., Southard, J. H.:
The future of kidney preservation.
Transplantation 30, 161-164, 1980
6. Bilde, T., J. Dalager, S. Asnaes, D. Jaglicic:
The influence of warm ischaemia on renal function and pathology.
Scan. J. Urol. Nephrol. 11, 165-172, 1977
7. Birkeland, S., A. Vogt, J. Krog, C. Semb:
Renal circulatory occlusion and local cooling.
J. appl. Physiol. 14, 227-231, 1959
8. Bogardus, G. M., R. J. Schlosser:
The influence of temperature upon ischemic renal damage.
Surgery 39, 970-974, 1956
9. Cain, H., S. Fazekas:
Studien über die Folgen einer vorübergehenden Nierenischämie. I. Die morphologischen Veränderungen des aktuellen Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 389-416, 1963

10. Cohen, B.:
Eurotransplant: Annual Report, 1977-1980
11. Chaussy, Ch., H. W. Bauer, W. Land:
Organisatorische und technische Aspekte zur
Organentnahme.
Urologe A 21, 249-253, 1982
12. Collins, G. M. M. Brovo-Shugarman, P. J. Terasaki:
Kidney preservation for transplantation.
3. Initial perfusion and 30-hour ice storage.
Lancet 2, 1219-1222, 1969
13. Collins, G. M.:
The role of pulsatile flow kidney preservation.
Transplantation 16, 378-384, 1973
14. Dreikorn, K. E. Ritz, A. J. Wing, B. Cohen,
G. G. Persijn, H. Bryuger:
Statistische Angaben zum Stand der Nierentrans-
plantation in Europa und der Bundesrepublik
Deutschland.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 11, 18-24, 1982
15. Eadie, D. G. A., N. L. Tilney, H. Najafi,
S. G. Economon, E. J. Beattie:
Renal hypothermia.
Arch. Surg. 90, 554-562, 1965
16. Eigler, J., E. Buchborn, P. Deetjen:
Niere und ableitende Harnwege in:
Siegenthaler, W., Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
17. Eisendraht, E., D. C. Strauss:
The effect on the kidney of temporary compression
of its vessels.
J. A. M. A. 55, 464-473, 1972
18. Finn, W. F., R. L. Chevalier:
Recovery from postischemic acute renal failure
in the rat.
Kidney International 16, 113-123, 1979

19. Finn, W. F.:
Enhanced recovery from postischemic acute renal failure.
Circ. Res. 46, 440-448, 1980
20. Fischer, E. R., C. Copeland, B. Fischer:
Correlation of ultrastructure and function following hypothermic preservation of canine kidneys.
Lab. Invest. 17, 99-119, 1967
21. Fischer, Wulf:
Zur Morphologie des Nephrons und des Sammelrohrsystems in der Hundeniere.
Dissertation, München 1985
22. Flores, J., D. R. DiBona, C. H. Beck, A. Leaf:
The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute.
The J. of Clin. Invest. 51, 118-124, 1972
23. Gillenwater, J. Y., W. B. Panko:
Renal metabolism: current concepts.
Urol. Surg. 21, 331-336, 1971
24. Glaumann, B., H. Glaumann, J. K. Berezesky, B. F. Trump:
Studies of cellular recovery from injury.
II. Ultrastructural studies on the recovery of the pars convoluta of the proximale tubule of the rat kidney from temporary ischemia.
Virchows Arch. B. Cell Path. 24, 1-8, 1977
25. Glaumann, B., H. Glaumann, B. F. Trump:
Studies of cellular recovery from injury.
III. Ultrastructural studies on the recovery of the pars recta of the proximale tubule P3 segment of the rat kidney from temporary ischemia.
Virchows Arch. B. Cell Path. 25, 281-308, 1977
26. Grundmann, R., F. Spelsberg, T. Landes, H. Fichlmaier:
Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren: 96-Stunden-Konservierung durch Perfusataustausch.
Res. exp. Med. 160, 45-51, 1973

27. Grundmann, R., R. Strümper, K. Kürten,
A. Bischoff, H. Fichtlmaier:
Nierenkonservierung durch hypotherme Lagerung nach
Collins und Sacks:
Der Einfluß von 0-30 min. warmer Ischämie auf die
erreichbare Konservierungszeit.
Langenbecks Arch. Chir. 346, 11-24, 1978
28. Guder, W. G., U. Schmidt:
Substrate and oxygen dependence of renal meta-
bolism.
Kidney International 10, 32-38, 1976
29. Hamilton, P. B., R. A. Phillips, A. Hiller:
Duration of renal ischemia to produce uremia.
Amer. J. Physiol. 152, 517-522, 1948
30. Hinmann, F.:
Renal counterbalance.
An experimental and clinical study with pre-
ference to the significance of disuse atrophy.
J. Urol. 9, 289-314, 1923
31. Hölcher, M.:
Verbesserung der Nierenprotektion zur Verlängerung
der Ischämietoleranz bei in situ Operationen und
bei Transplantationen.
Habilitationsschrift, München, 1982
32. Hoffmann, R. M., K. W. Stieper, R. W. G. Johnson,
F. O. Belzer:
Renal ischemic tolerance.
Arch. Surg. 109, 550-551, 1974
33. Hofmann, W., H. Rockstock, R. Blume, M. Richter,
H. Schneider, F. W. Rath, R. Thierbach, J. Brähme,
R. Kluge, P. Althus, U. Streich:
Die Ischämietoleranz der Niere unter besonderer
Berücksichtigung morphologischer und funktioneller
Befunde.
Z. Exp. Chir. 7, 22-50, 1974
34. Hulme, B., M. E. Snell, J. R. Kengon, K. Owen,
W. S. Peart:
Kidney preservation by surface cooling:
analysis of 130 transplantats.
Brit. Med. J. 4, 139-148, 1974

35. Jablonski, P., B. O. Howen, D.A. Rae,
C. S. Birrell, V. C. Marshall, J. Tange:
An experimental recovery from warm ischemia.
Transplantation 35, 198-204, 1983
36. Jones, W. R., V. A. Politano:
The effects of renal artery occlusion on renal
function under normothermia and regional hypo-
thermia.
J. Urol. 89, 535-540, 1963
37. Keeler, R., J. Swinney, R. M. Taylor,
P. R. Uldall:
The problem of renal preservation.
Brit. J. Urol. 38, 653-656, 1966
38. Klein, T. W., D. Lamm, R. F. Gittes:
Renal autotransplantation.
Influence of contralateral nephrectomy on the
damaging effect of warm ischemia during trans-
plantation.
Invest. Urol. 151, 256-261, 1977
39. Kraft, W., U. M. Dürr:
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik
bei Hund Katze Pferd.
Verlag M. & H. Schaper, Hannover, 1981
40. Kreis, H., M. Lacombe, C. Ciancioni, V. Marinov:
48 hour kidney preservation;
Initial perfusion with potassium- and magnesium-
rich solution.
Rev. Eur. Etude Clin. Biol. 17, 192-196, 1972
41. Lauer, O., H. Fendel, K. Devens, H. Langhammer:
Atlas der nuklearmedizinischen Nierenfunktions-
diagnostik im Kindesalter.
Verlag D. E. Wachholz, Nürnberg, 1984
42. Leaf, A.:
Regulation of intracellular fluid volume and
disease.
Am. J. Med. 49, 291-295, 1970
43. Legrain, M., J. C. Gluckmann, Ph. Frantz,
J. Luciani, R. Küss:
Nierentransplantation. Indikationsstellung und
Vorbereitung des Empfängers.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 11, 18-24, 1982

44. Litten, M.:
Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt
und über die Einwirkung arterieller Anämie auf
das lebende Gewebe.
Z. klin. Med. 1, 131-227, 1880
45. Marberger, M., M. Takaha, J. Lorenz, F. Günther,
D. Fischer, F. Orestano:
Kurzzeitkonservierung der ischämischen Niere in
situ durch einfache initiale Perfusion mit ver-
schiedenen kalten Lösungen:
Eine experimentelle Studie.
Urologe A 14, 199-204, 1975
46. Markland, C., F. M. Pearson:
Preservation of kidneys for homotransplantation.
Brit. J. Urol. 35, 457-480, 1963
47. Mitchel, R. M.:
Renal cooling and ischemia.
Brit. J. Surg. 46, 593-597, 1959
48. Mudge, G. H.:
Elektrolyt- water metabolism of rabbit kidney
effects of metabolic inhibitors.
Am. J. Phys. 167, 206-214, 1951
49. Nickel, R. A. Schummer, E. Seiferle:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Band II.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1975
50. Oliver, J., M. Mac Dowell, A. Tracy:
Pathogenesis of acute renal failure associated
with traumatic and toxic injury:
Renal ischemia, nephrotoxic damage and the
ischemic episode.
J. Clin. Invest. 30, 535-557, 1953
51. Pabst, H. W., G. Hör, H. Kriegel:
Einführung in die Nuklearmedizin.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1976
52. Pegg, D. E., R. Y. Clane, J. Pryse-Davis,
F. L. Brown:
Canine renal preservation using surface and
perfusion cooling.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 506-523, 1964

53. Petritsch, P. H.:
Pathophysiologie der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie und Massnahmen zu deren Verhinderung.
Urol. int. 31, 428-443, 1976
54. Phillips, R. A., P. B. Hamilton:
Effect of 20, 60 and 120 minutes of renal ischemia on glomerular and tubular function.
Amer. J. Physiol. 152, 523-530, 1948
55. Plonait, H.:
Labordiagnostik für die Tierärztliche Praxis.
Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg, 1980
56. Politano V.A.:
Modifizierte Naht nach Leadbetter in:
Allgemeine und spezielle Operationslehre
Band VIII.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961
57. Randerath, E., A. Bohle:
Morphologische Grundlagen akuter, extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65, 250-269, 1959
58. Rotter, W.:
Über die postischämische Insuffizienz Überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung.
Thoraxchirurgie 6, 107-124, 1958
59. Rotter, W., H. Lapp, H. Zimmermann:
Pathogenese und morphologisches Substrat des "akuten Nierenversagens" und seine Erholungs-latenzzeit.
Dtsch. med. Wschr. 87, 669-677, 1962
60. Scheunert, A., A. Trautmann:
Lehrbuch der Veterinärphysiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg, 1976
61. Schindler, E.:
Die kompensatorische Anpassung der Restniere.
Habilitationsschrift, Hannover, 1981
62. Schindler, E.:
Die kompensatorische Anpassung der Restniere.
Fortschr. Med. 9, 383-384, 1982

63. Schindler, E., R. Berberich, P. May:
Die funktionelle Anpassung der Restniere:
Eine tierexperimentelle Studie.
Urologe A 13, 254-255, 1974
64. Schloerb, P. R., R. D. Waldorf, J. S. Welsh:
The protective effect of kidney hypothermia on
total renal ischemia.
Surg. Gynec. Obstet. 109, 561-565, 1959
65. Schütterle, G. Müller-Berghaus, K. Müller,
G. Goubeand, W. Krause:
Renale Mikrozirkulation im Schock;
in:
Die Niere im Kreislauf.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971
66. Selkurt, E. E.:
The changes in renal clearance following complete
ischemia of the kidney.
Am. J. of Phys. 144, 395-401, 1945
67. Semb, C.:
Partial resection of the kidney.
Anatomical physiological and clinical aspects.
Ann. R. Coll. Surg. 19, 137-146, 1956
68. Semb, G., J. Krog, K. Jonannes:
Renal metabolism and blood flow during local
hypothermia, studied by means of renal perfusion
in situ.
Acta chir. scand. 253, 196-202, 1960
69. Sheean, H. L., J. C. Davis:
Renal ischemia with failed reflow.
J. Path. Bact. 78, 105-120, 1959
70. Slyke, D. D. van:
The effect of shock on the kidney.
Ann. intern. Med. 28, 701-709, 1948
71. Stueber, P. J., S. Kovacs, S. Koletsky,
L. Pershy:
Regional hypothermia in acute renal ischemia.
J. Urol. 79, 793-800, 1958
72. Summers, W. K., R. L. Jamison:
The no reflow phenomenon in renal ischemia.
Lab. Invest. 25: 635-643, 1971

73. Thoenes, W.:
Mikromorphologie des Nephron nach temporärer
Ischämie.
Geb. norm. pathol. Anat. 15, 1-95, 1964
74. Thorn, W. F., P. Liemann:
Erholungsfähigkeit der Niere nach 2-stündiger oder
3-stündiger Ischämie und Resektion der gesunden
Niere kontrolliert während einer neunmonatigen
Erholungszeit.
Pflügers Archiv ges. Phys. 278, 553-559, 1964
75. Venkatachalam, M. A., D. B. Bernard,
J. F. Donohoe, N. G. Levinsky:
Ischemic damage and repair in the rat proximale
tubule:
Kidney International 14, 31-49, 1978
76. Vogt, M. T., E. Faber:
On the molecular pathology of ischemic cell death.
Am. J. Path. 53, 1-26, 1968
77. Vroemen, J. P. A. M., J. A. van der Vliet,
G. G. Persijn, Q. Lansbergen, G. Koostra:
The influence of warm and cold ischemic time on
the outcome of cadaveric renal transplantation.
Eur. surg. Res. 16, 175-181, 1984
78. Zimmermann, H.:
Experimentelle histologische, histochemische und
funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nieren-
schädigung nach temporärer Ischämie.
Beitr. path. Anat. 117, 65-84, 1957

9. Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arteria
Å	Angström
Abb.	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Basenüberschuß (Base Excess)
BL	Basales Labyrinth
C	Celsius
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ext.	externa
G	Golgi-Feld
H ₂ O	Wasser
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
J	Jod
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
L	Lysosom
M	Mitochondrie
max.	maximal
m ²	Quadratmeter
mm ³	Kubikmillimeter
mg	Milligramm
min.	Minute
ml	Milliliter
MV	Mikrovilli
μC	Mikro Curie
N	Nucleus
n	Anzahl der Tiere
Na	Natrium
NW	Nachwert
PAH	Paraaminohippursäure
p. op	post operationem
p. inj.	post injectionem
OIH	Ortho-Jod-Hippursäure
SE	Standardfehler
sec.	Sekunde
Si	Signifikanz
Tab.	Tabelle
TL	Tubuluslumen
V.	Vena
VK	Vakuole
x	Mittelwert

Danksagung

Herrn Prof. Dr. E. Dahme, Vorstand des Institutes für Allgemeine Pathologie und Neuro-pathologie danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung. Besonders herzlich bedanke ich mich bei ihm und seinen Mitarbeitern für die Durchführung der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen an seinem Institut und seine Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. G. Blümel danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut und seine jederzeit verständnisvolle Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. W. Forth bedanke ich mich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut und die jederzeit gewährte Unterstützung seiner Mitarbeiter.

Herrn Prof. Dr. J. von Sandersleben danke ich für die freundliche Beratung bei der Auswertung der lichtmikroskopischen Ergebnisse.

Herr Prof. Dr. H.-G. Liebig unterstützte mich bei der Auswertung der Ergebnisse der Trans-missions-Elektronenmikroskopie, ihm und seinem Mitarbeiter Herrn Wulf Fischer danke ich für das freundliche Entgegenkommen.

Herrn Dr. Dr. habil M. Hölscher danke ich für seine freundlich gewährte Hilfestellung und Beratung.

Herrn Dr. G. Florack und Herrn Dr. R. Ascherl danke ich für die Durchführung der Operationen. Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Florack für die Anregung des Themas und die jederzeit gewährte fachliche Beratung bedanken.

Herrn Dr. M. Oberdorfer und Herrn Dr. E. van de Flierdt danke ich für ihre hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung der Kamera-Funktionsszintigraphien.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. habil W. Erhardt für die Überlassung des Themas. Seine engagierte Hilfe und wissenschaftliche Anleitung ermöglichten das Erstellen dieser Arbeit.

Großen Dank schulde ich allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München - insbesondere danke ich den Damen und Herren des Tierbereichs und den Operationsschwestern -, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Name: Elfriede Grote, geb. Butz

geboren: 23.4.1951 in Mainz

verheiratet: seit 2.7.1975 mit Klaus Grote

Eltern: Ingeburg Bohnenberger, geb. Bier
Hermann J. Butz, verstorben 1976

Ausbildung: 1957-1961 Pestalozzi-Volksschule,
Frankfurt/M

1961-1968 Gymnasium der Ursulinen
in Königstein/Ts. und Gymnasium
Tegernsee, Tegernsee
Abschluß Mittlere Reife

1968-1970 Kaufmännische Lehre
bei Loden-Frey, München

1970-1972 Werbeassistentin bei
Carl Gabler, München

1972-1974 Münchenkolleg, München
Abschluß Abitur

1974-1978 Warten auf Studienplatz
dabei verschiedene, berufliche
Tätigkeiten auf kaufmännischem
Gebiet.

1978-1984 Studium der Tiermedizin
an der LMU, München

1984 Beginn der vorliegenden
Dissertation.

